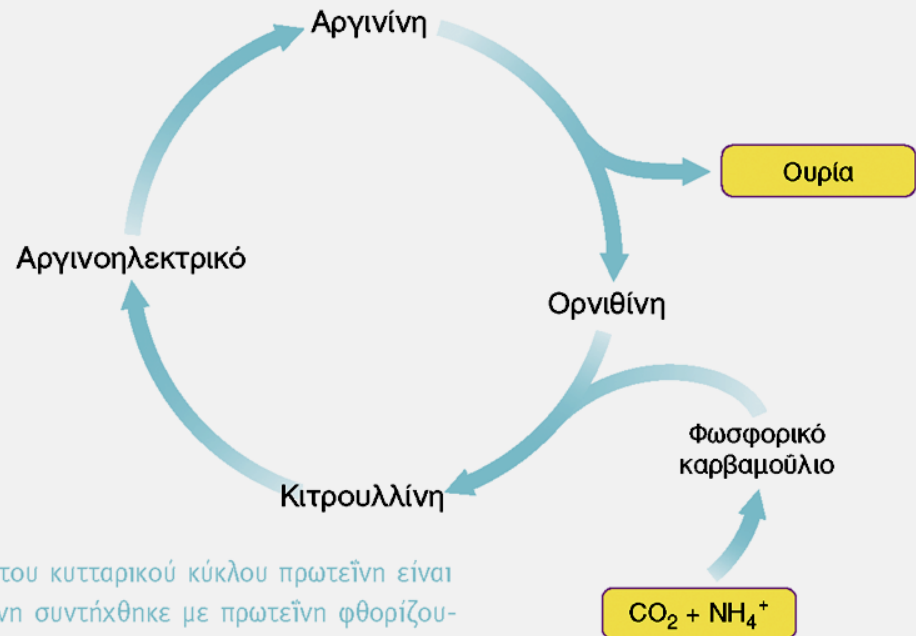
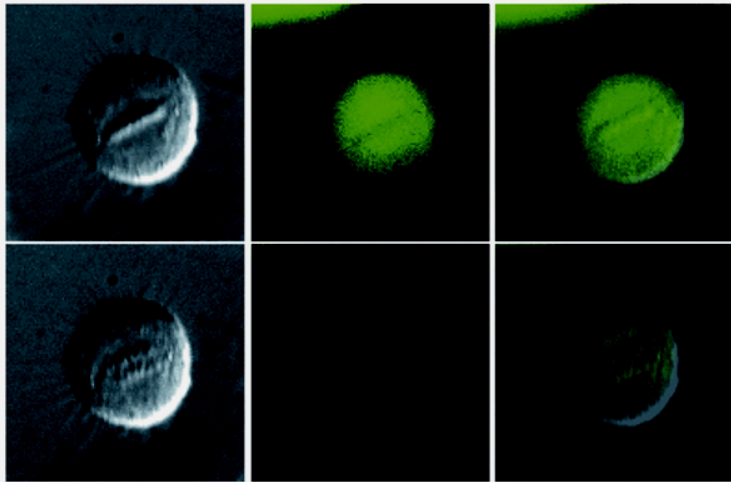


Ρυθμός αναπλήρωσης πρωτεϊνών και καταβολισμός αμινοξέων



Αποικοδόμηση της κυκλίνης B. Αυτή η σημαντική για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου πρωτεΐνη είναι ορατή όπως οι πράσινες περιοχές στις παραπάνω εικόνες (η πρωτεΐνη συντήχθηκε με πρωτεΐνη φθορίζουσα στο πράσινο). Η κυκλίνη B προεξάρχει κατά τη διάρκεια της μετάφασης, αλλά αποικοδομείται στην ανάφαση για να εμποδίσει την πρόωρη έναρξη ενός άλλου κυτταρικού κύκλου. Ένα μεγάλο σύμπλοκο πρωτεάσης, που ονομάζεται *πρωτεόσωμα*, πέπτει την πρωτεΐνη σε αμινοξέα. Αυτά είτε επαναχρησιμοποιούνται είτε υποβάλλονται σε περαιτέρω επεξεργασία με τον κύκλο της ουρίας, ο οποίος απομακρύνει το άζωτο ως ουρία. [(Επάνω αριστερά) Ευγενική προσφορά Jonathan Pines, University of Cambridge, Wellcome/CRC Institute of Cancer and Developmental Biology.]

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

πρωτεΐνάσες ή πρωτεάσες ή πεπτιδάσες
υδρολυτικά ένζυμα

ενδοπεπτιδάσες

εξωπεπτιδάσες.

υδρολύουν πεπτιδικούς δεσμούς προς το εσωτερικό, τα προϊόντα υδρόλυσης να είναι κυρίως ολιγοπεπτίδια

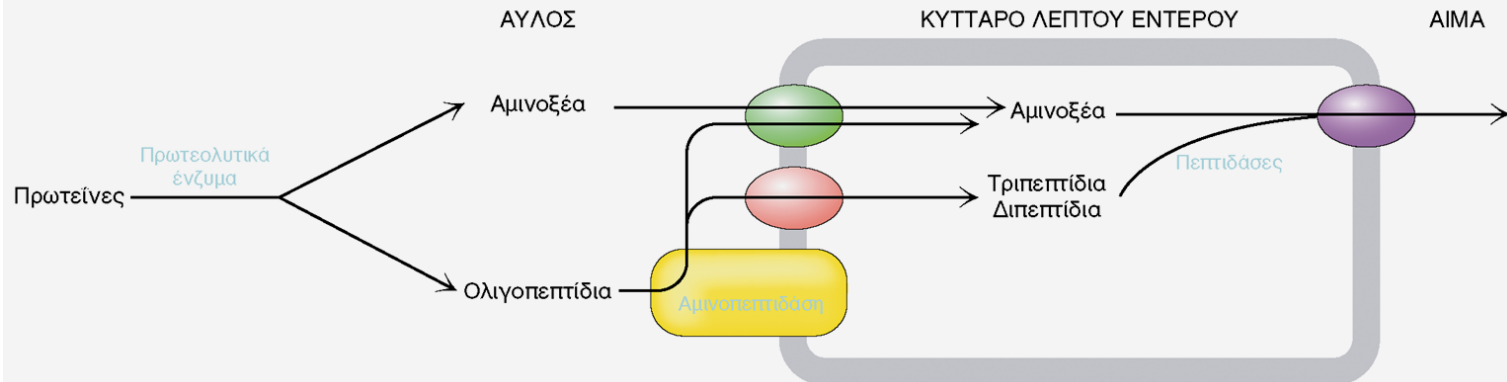
υδρολύουν πεπτιδικούς δεσμούς στο εξωτερικό, όταν η αμινομάδα ή η καρβοξυλομάδα της πρωτεΐνης είναι ελεύθερη αμινοπεπτιδάσες καρβοξυπεπτιδάσες

Η πέψη των πρωτεϊνών ξεκάνει στο στομάχι ενδοκυττάρια αποικοδόμηση των πρωτεϊνών οφείλεται κυρίως σε όξινες πρωτεΐνάσες, που εντοπίζονται στα λυσοσώματα

Εικόνα 23.1 Πέψη και απορρόφηση των πρωτεϊνών. Η πέψη των πρωτεϊνών είναι κυρίως αποτέλεσμα της δραστηριότητας ενζύμων που εκκρίνονται από το πάγκρεας. Αμινοπεπτιδάσες συνδεδεμένες με το εντερικό επιθήλιο πέτουν περαιτέρω τις πρωτεΐνες. Τα αμινοξέα και τα δι- και τριπεπτίδια απορροφώνται από τα κύτταρα του λεπτού εντέρου με ειδικούς μεταφορείς. Τα ελεύθερα αμινοξέα στη συνέχεια απελευθερώνονται στο αίμα για χρήση από άλλους ιστούς.

**Οι πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται άμεσα
δεν αποθηκεύονται ούτε απεκκρίνονται**

Και συνεχίζεται στο λεπτό έντερο



Όλες οι πρωτεΐνες δεν καταστρέφονται με τον ίδιο ρυθμό

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.1 Εξάρτηση του χρόνου ημιζωής των πρωτεϊνών του κυττοσολίου ζύμης από τη φύση των αμινο-τελικών καταλοίπων τους

Κατάλοιπα υψηλής σταθεροποίησης
($t_{1/2} > 20$ ώρες)

Ala	Cys	Gly	Met
Pro	Ser	Thr	Val

Κατάλοιπα εγγενούς αποσταθεροποίησης

($t_{1/2} = 2$ έως 30 λεπτά)

Arg	His	Ile	Leu
Lys	Phe	Trp	Tyr

Κατάλοιπα αποσταθεροποίησης μετά από χημική τροποποίηση

($t_{1/2} = 3$ έως 30 λεπτά)

Asn	Asp	Gln	Glu
-----	-----	-----	-----

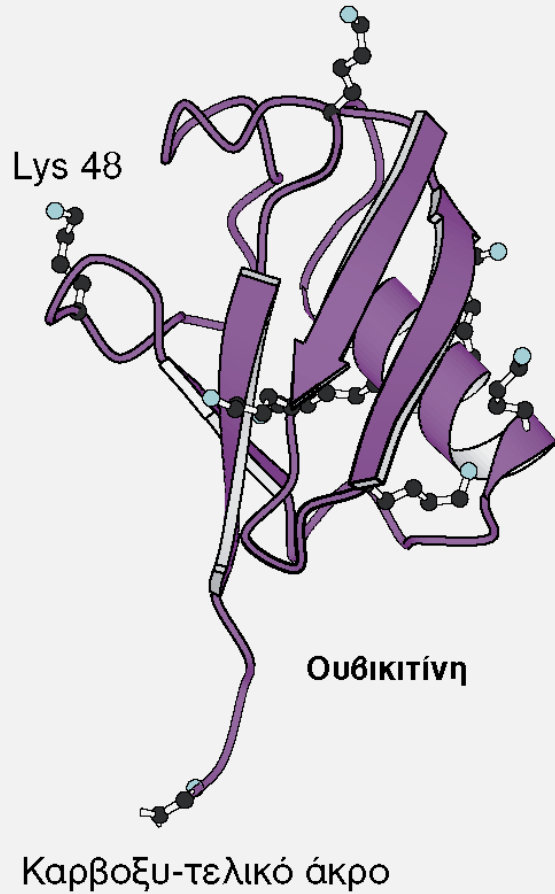
Οι πρωτεΐνες πρέπει να καταστραφούν κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου (ακόμα και εάν κάποια ένζυμα απενεργοποιηθούν θα ήταν χρησιμότερο να χρησιμοποιηθούν τα αμινοξέα για άλλες απαραίτητες πρωτεΐνες)

Μερικές πρωτεΐνες χρειάζονται για συγκεκριμένο χρόνο και χρονική στιγμή στην ζωή των κυττάρων

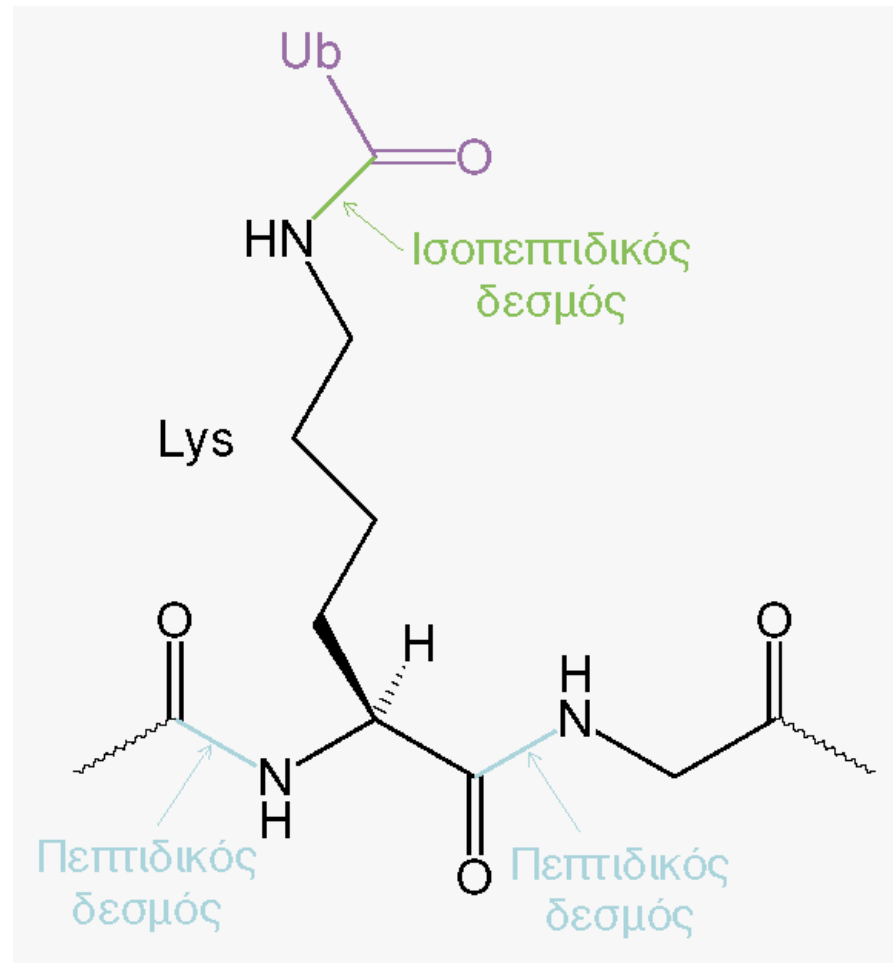
Οι πρωτεΐνες μπορεί να αλλάξουν (βλάβη, οξειδωση, μετουσίωση) με την πάροδο του χρόνου

Αποκαρβοξυλαση της ορνιθίνης 11 λεπτά !
Σύνθεση πολυαμινών → ανάπτυξη και διαφοροποίηση

Το κύτταρο διακρίνει πρωτεΐνες για καταστροφή
“Φιλί του θανάτου” από την Ουβικιτίνη (Ub)

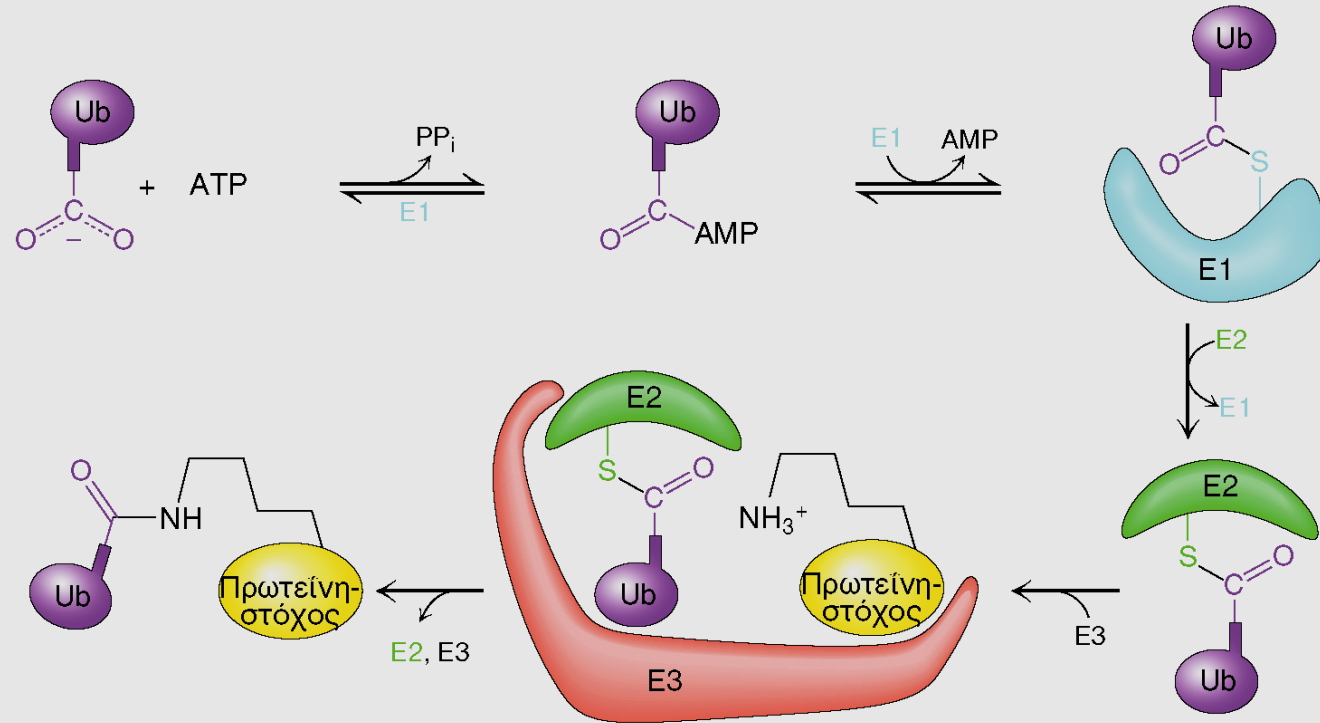


Η Ub συνδέεται με την ε-αμινική ομάδα των πρωτεϊνών που προορίζονται για αποικοδόμηση



Εικόνα 23.2 Ουβικιτίνη. Η δομή της ουβικιτίνης αποκαλύπτει ένα εκτεταμένο καρβοξυ-τελικό άκρο το οποίο ενεργοποιείται και συνδέεται με άλλες πρωτεΐνες. Δείχνονται επίσης τα κατάλοιπα λυσίνης, συμπεριλαμβανομένης της λυσίνης 48, της κύριας θέσης για σύνδεση επιπλέον μορίων ουβικιτίνης.

Το σύστημα σηματοδότησης καταστροφής πρωτεϊνών αποτελείται από **E1** ενεργοποίηση **Ub**, **E2** πρόσδεση **Ub**, **E3** λιγάση της **Ub**



Εικόνα 23.3 Πρόσδεση ουβικιτίνης. Το ένζυμο E1, που ενεργοποιεί την ουβικιτίνη, αδενυλιώνει την ουβικιτίνη (Ub) και την μεταφέρει σε ένα από τα δικά του κατάλοιπα κυστεΐνης. Η ουβικιτίνη μεταφέρεται στη συνέχεια σε ένα κατάλοιπο κυστεΐνης του ενζύμου πρόσδεσης της ουβικιτίνης E2. Τελικά, η πρωτεϊνική λιγάση E3 της ουβικιτίνης μεταφέρει την ουβικιτίνη σε ένα κατάλοιπο λυσίνης στην πρωτεΐνη-στόχο.

Μικρός αριθμός ενζύμων E1, πολλά διακριτά E2 και E3,

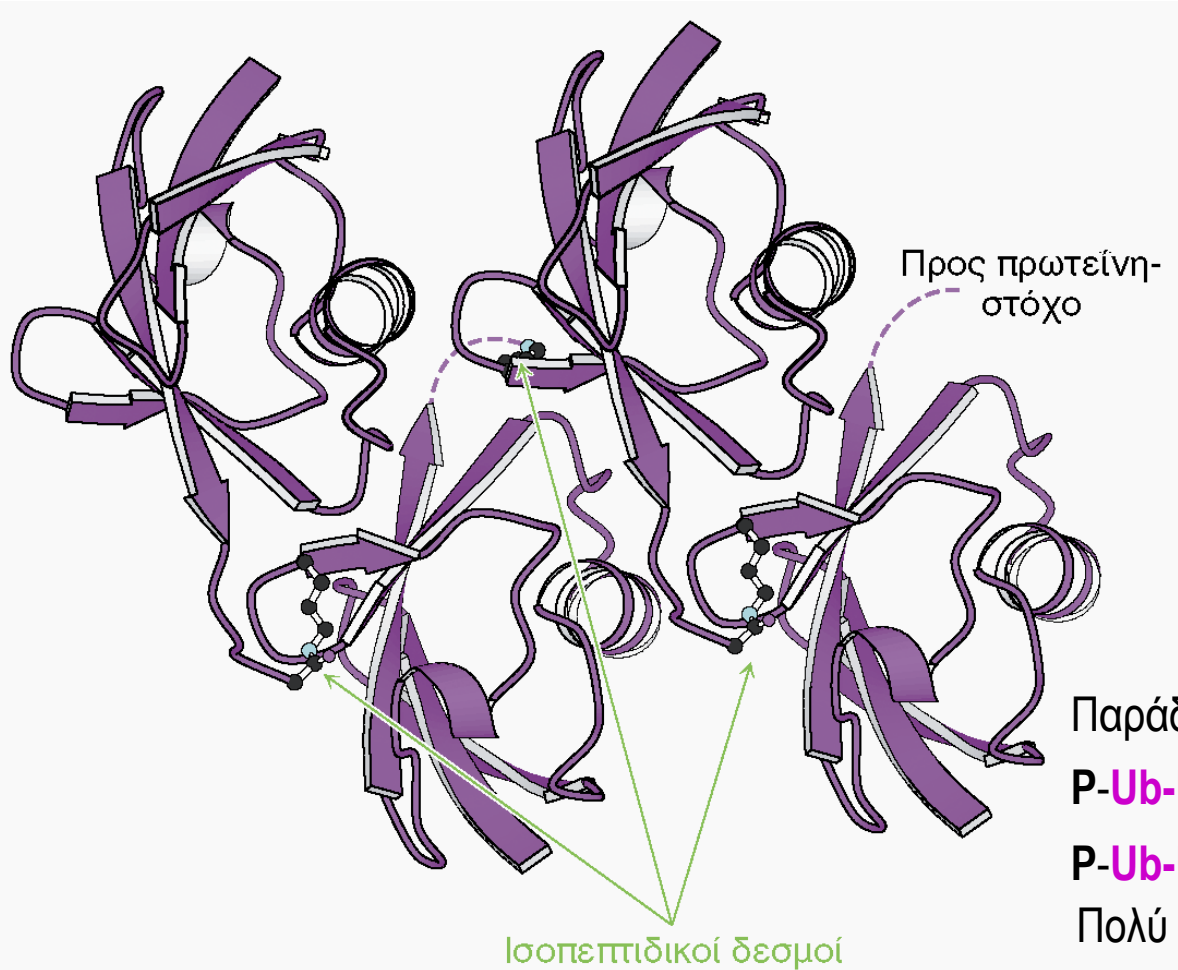
Ιός HPV (θηλώματος του ανθρώπου) → πρωτεΐνη (ενεργοποίησης) E3
 → ουβικιτινυλίωση p53 (αποκατάσταση DNA)

Ενεργοποίηση E3 σε περισσότερο από 90% περιπτώσεων των καρκινωμάτων του τραχήλου της μήτρας

Περισσότερα από ένα μόρια **Ub** μπορούν προστεθούν

Θετικά


Ισχυροποιείται το σήμα
για καταστροφή $4 > 3 > 2$
Δεν χάνεται το σήμα εάν
κοπεί ένα μόριο **Ub**
(0 **Ub** δείχνει διαφορετικό
μόριο από 1 **Ub**)



Παράδειγμα ισχυροποίησης σήματος
 $P-Ub-Ub-Ub + S \leftrightarrow P-S + Ub-Ub-Ub$ $K=100$

$P-Ub-Ub + S \leftrightarrow P-S + Ub-Ub$ $K=10$

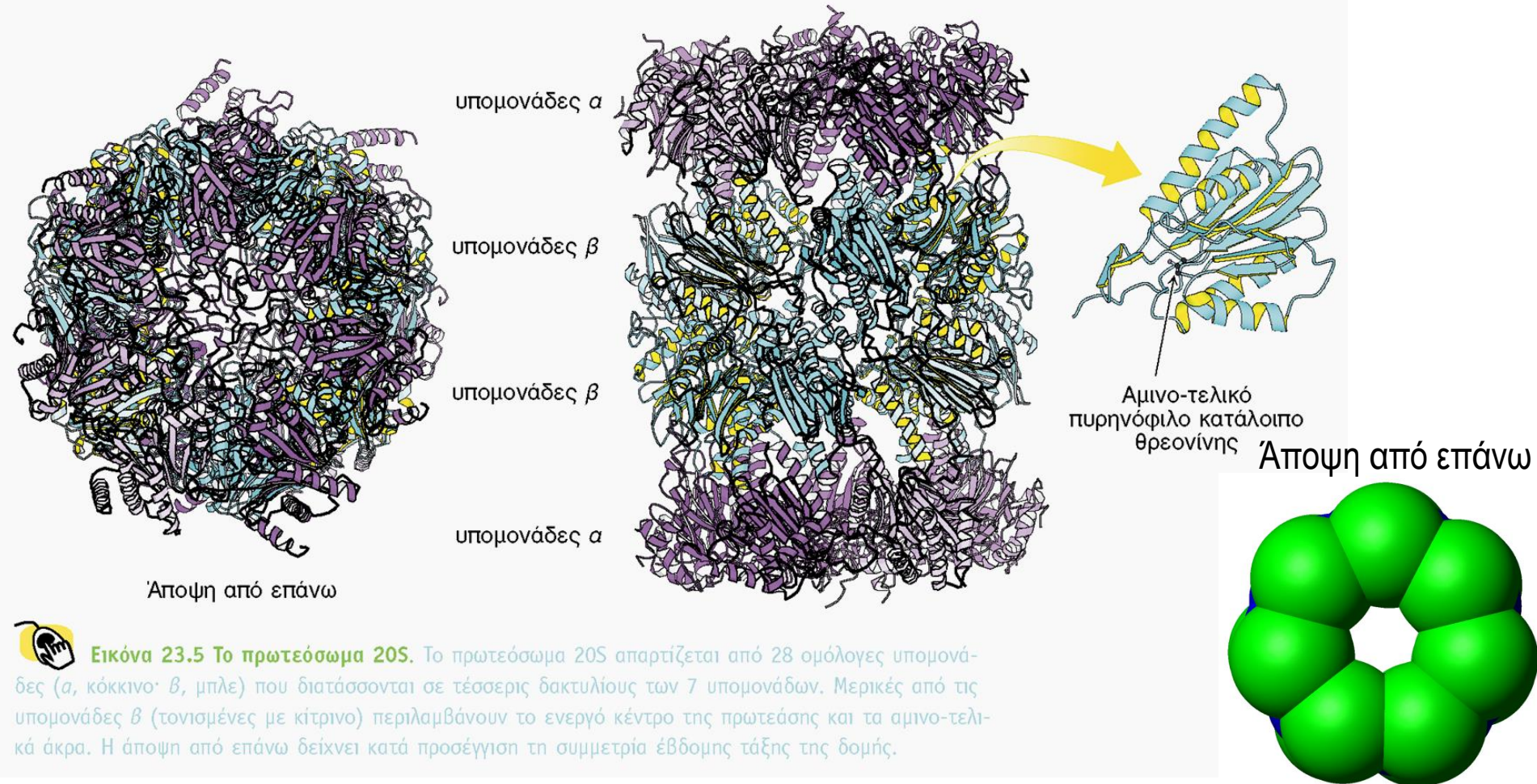
Πολύ περισσότερα μόρια **P** θα οδηγούνται σε
καταστροφή (στον ίδιο χρόνο) από την **S**
S=πρωτεόσωμα
P=πρωτεΐνη στόχος

 **Εικόνα 23.4 Τετραουβικιλίνη.** Τέσσερα μόρια ουβικιλίνης συνδέονται με ισοπεπτιδικούς δεσμούς. Αυτή η μονάδα είναι το βασικό σήμα αποικοδόμησης όταν προσδεθεί σε μια πρωτεΐνη-στόχο.

Στην συνέχεια οι σημασμένες πρωτεΐνες οδηγούνται στο πρωτεόσωμα (εκτελεστής)

Το πρωτεόσωμα 26S (επίπεδο ηλεκτ. μικροσκοπίου) αποτελείται: από πρωτεόσωμα 20S & ρυθμιστική υπομονάδα 19S

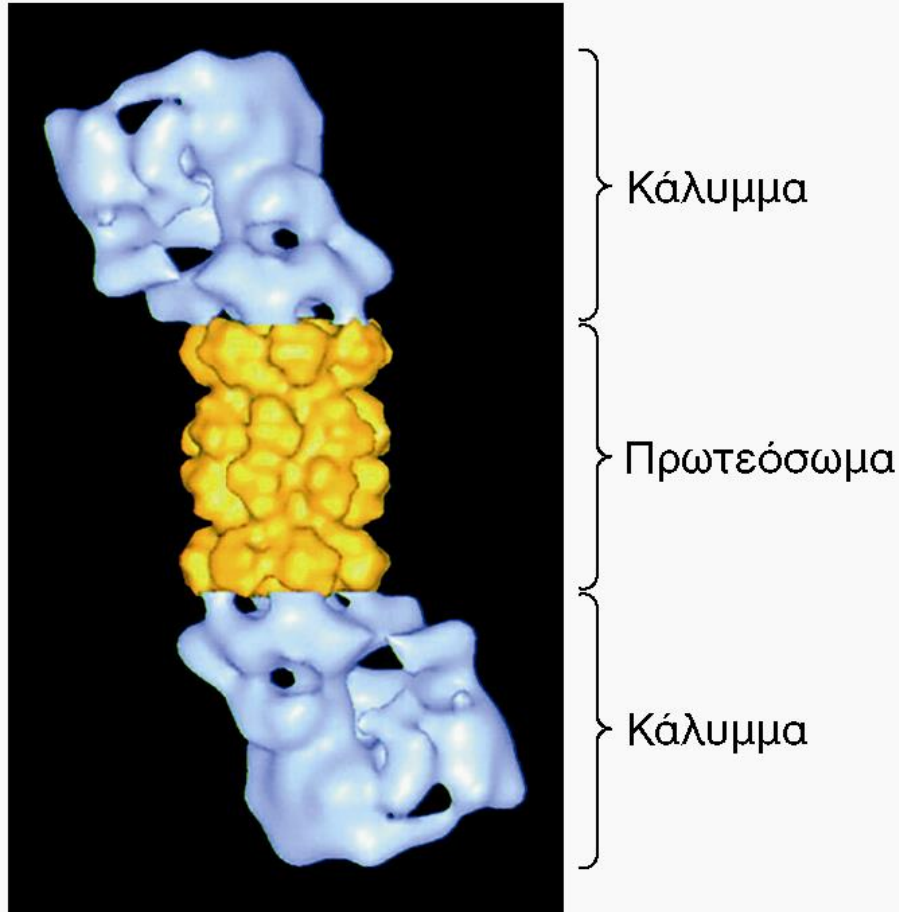
το πρωτεόσωμα 20S (δομή σαν βαρέλι 700 kd) αποτελείται από 14 υπομονάδες α και β (ενεργό κέντρο στις υπομονάδες β κοντά στα κατάλοιπα θρεονίνης)



Ενεργοποιητές Πρωτεοσώματος



Αποδόμηση κολλαγόνου
(προϊόντα αντιγήρανσης)



Ένα **κάλυμμα 19S** σε κάθε άκρο του πρωτεοσώματος

- Ελέγχει την είσοδο των υποστρωμάτων

- ξετυλίγει το υπόστρωμα

- απομακρύνει την ουβικιτίνη

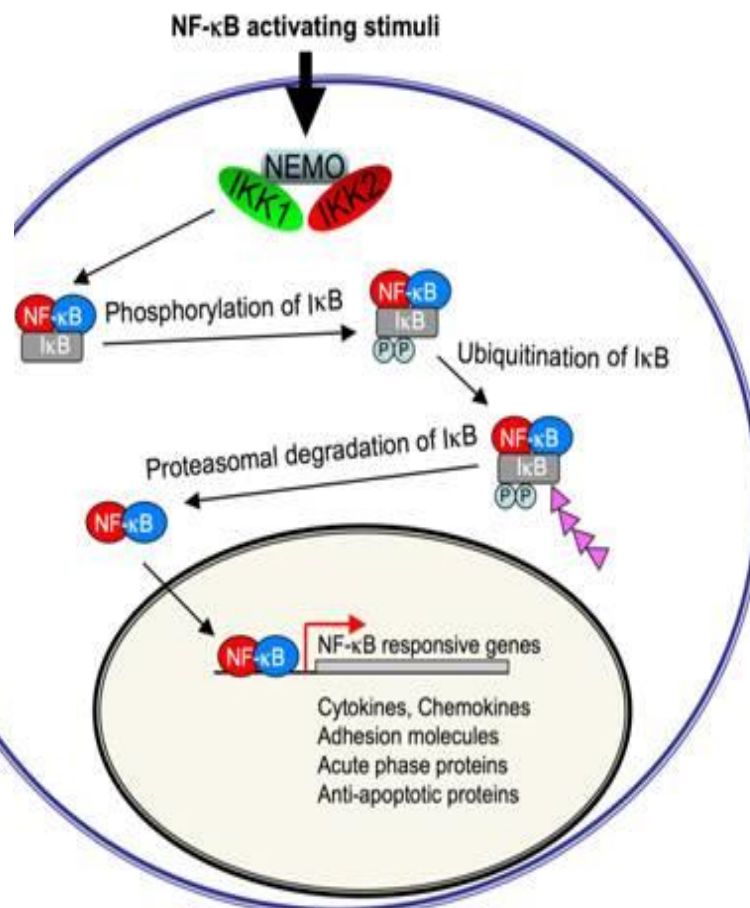
Εικόνα 23.6 Το πρωτεόσωμα 26S. Ένα κάλυμμα 19S προσδέεται σε κάθε ένα άκρο της καταλυτικής μονάδας 20S. [Από W. Baumeister, J. Walz, F. Zuhl, και E. Seemuller. Cell 92(1998):367. Ευγενική προσφορά Dr. Wolfgang Baumeister.]

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.2 Διεργασίες που ρυθμίζονται με αποικοδόμηση πρωτεΐνης

Μεταγραφή γονιδίου
Εξέλιξη κυτταρικού κύκλου
Σχηματισμός οργάνων
Καρδιακοί ρυθμοί
Φλεγμονώδης απόκριση
Καταστολή όγκου
Μεταβολισμός χοληστερόλης
Επεξεργασία αντιγόνου

Η φωσφορυλίωση δημιουργεί μια θέση δέσμευσης για το E3

Για την δράση ενός μηχανισμού απαιτεί πολλές φορές την αποικοδόμηση μιας πρωτεΐνης **φλεγμονώδης απόκριση** από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB προχωρά αφού αποικοδομηθεί ο αναστολέας του I-κB



Καταβολισμός Αμινοξέων

ενεργειακή αξιοποίηση των αμινοξέων
Ενσωμάτωση του άνθρακα σκελετός των αμινοξέων

απόσπαση της αμινομάδα (απαμίνωση)
τρανσαμίνωση η οξειδωτική απαμίνωση
(στα θηλαστικά στο ήπαρ)

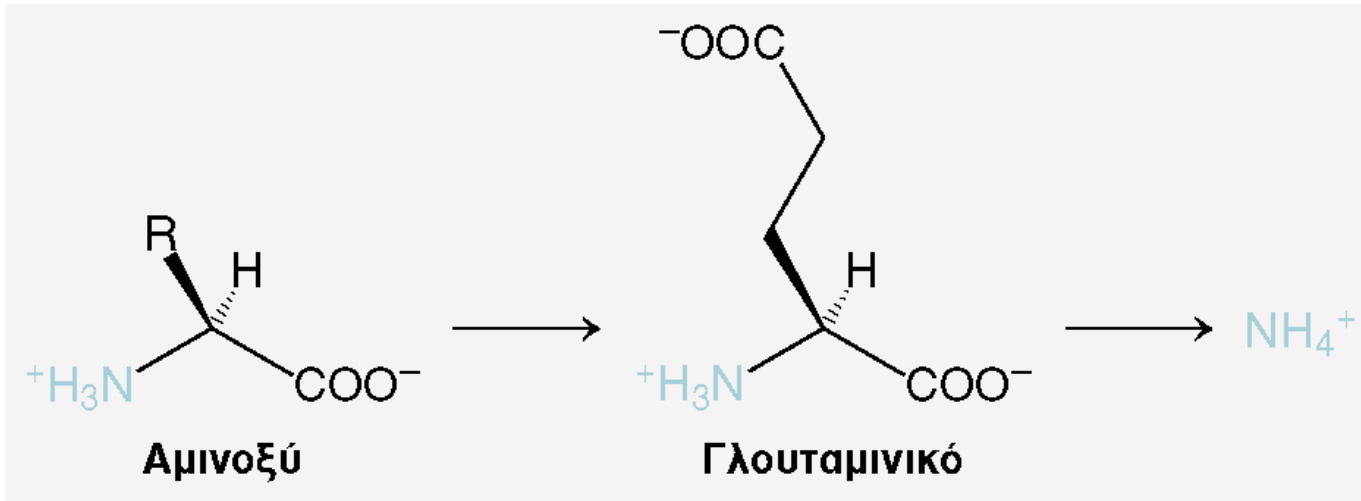
γλυκολυτική οδός

κύκλος του Krebs

Η αμινική ομάδα απομακρύνεται αφού δεν υπάρχουν πορείες μεταγωγής ενέργειας για αζωτούχες ενώσεις (ενώ η αμινική $-NH_2$ ομάδα χημικά μπορεί να οξειδωθεί σε $-NO_3$)

Καταβολισμός Αμινοξέων

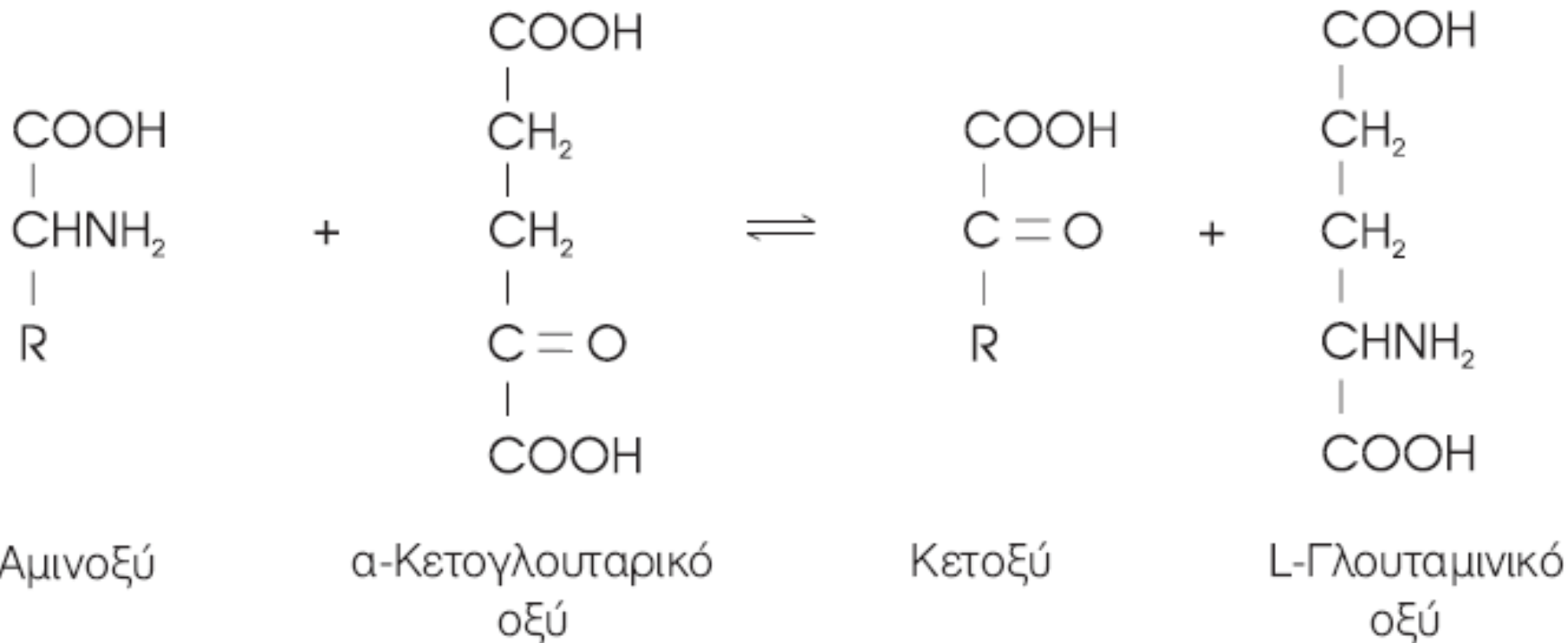
Οι α-αμινικές ομάδες μετατρέπονται (μέσω του Glu) τελικά σε ιόντα αμμωνίου



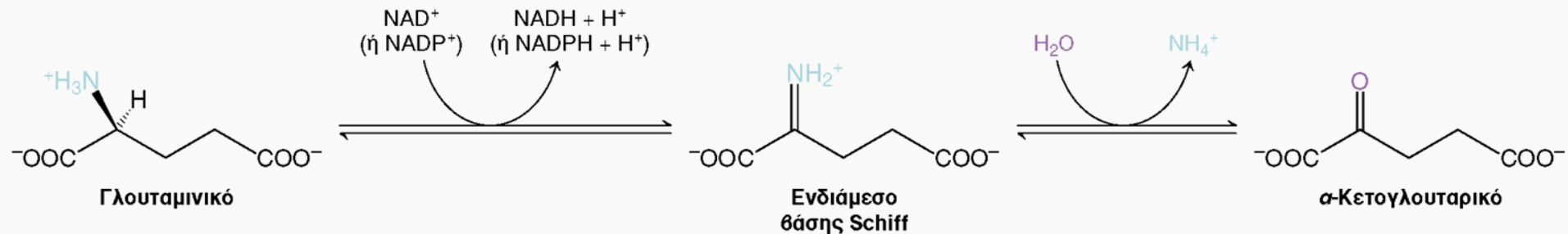
Τρανσαμίνωση
(γενική αντίδραση)



Η αμινομάδα μεταφέρεται (αμινομεταφορές, αλανίνης, **ασπαραγινικού...**) σε ένα κετοξύ, το α-κετογλουταρικό οξύ

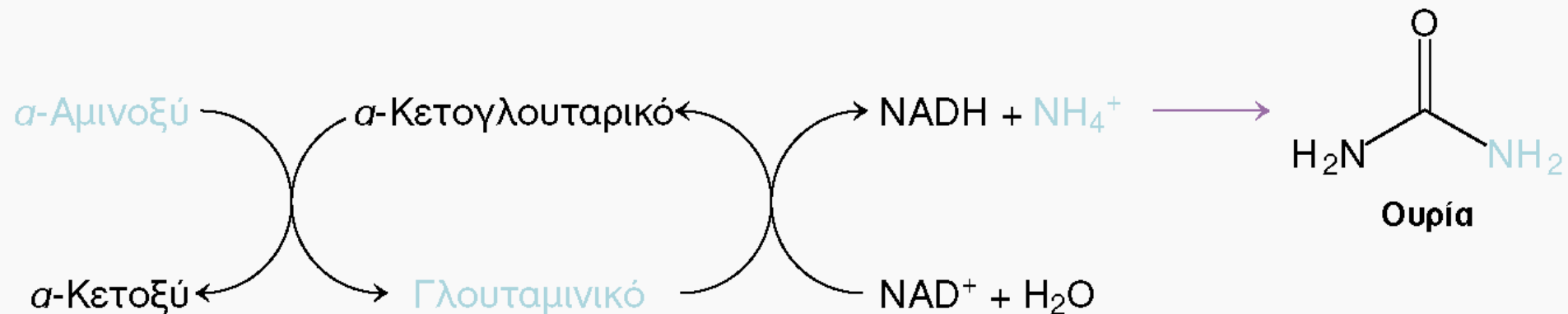


Απομάκρυνση της **αμινομάδας** υπό την μορφή **αμμωνίας** επιτυγχάνεται με την αφυδρογονάση του γλουταμινικού (βλέπουμε ότι δεν μεταφέρεται η Κέτο-ομάδα αλλά σχηματίζεται μετά από αντίδραση με νερό)



Η αφυδρογονάση εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια. Η διαμερισματοποίηση απομονώνει την αμμωνία που είναι τοξική

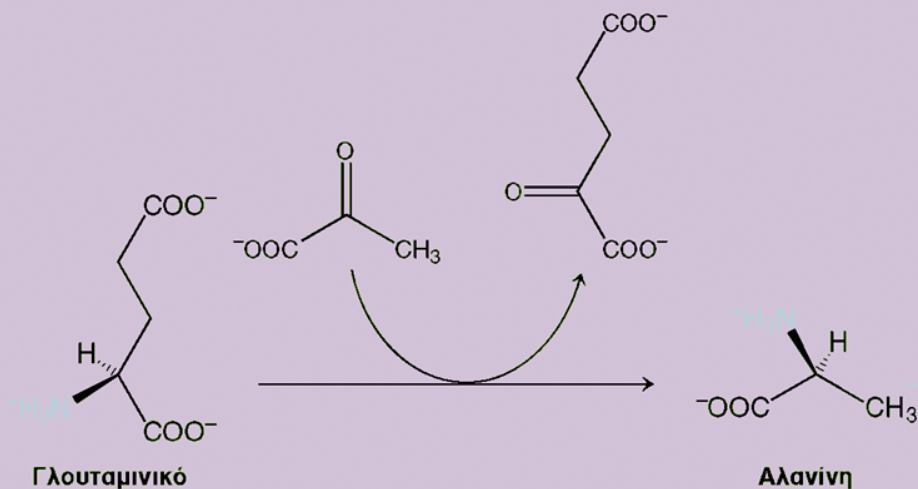
Ο κύκλος των αντιδράσεων οδηγεί (χερσαία σπονδυλωτά) τελικά σε **ουρία**



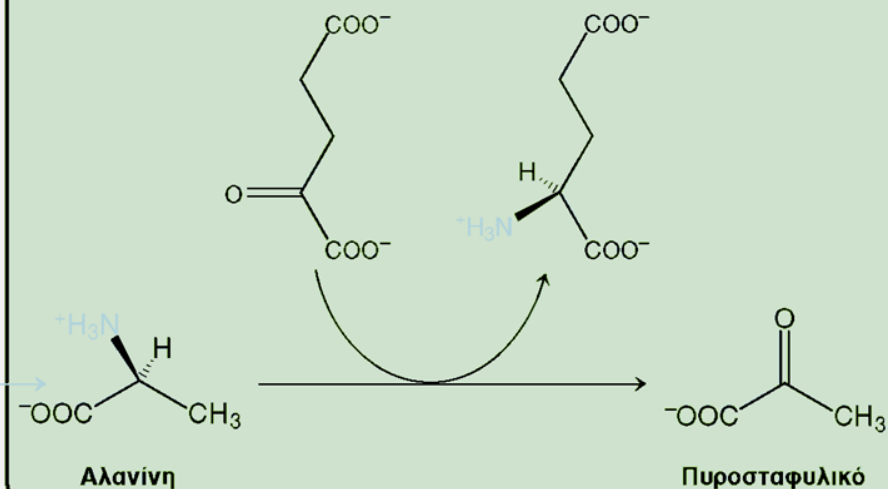
Περιφερειακοί ιστοί μεταφέρουν άζωτο στο ήπαρ

Οι μύες χρησιμοποιούν τα αμινοξέα σαν καύσιμα κατά την διάρκεια παρατεταμένης άσκησης πρέπει όμως να αφαιρεθεί η αμινομάδα

ΜΥΕΣ



ΗΠΑΡ

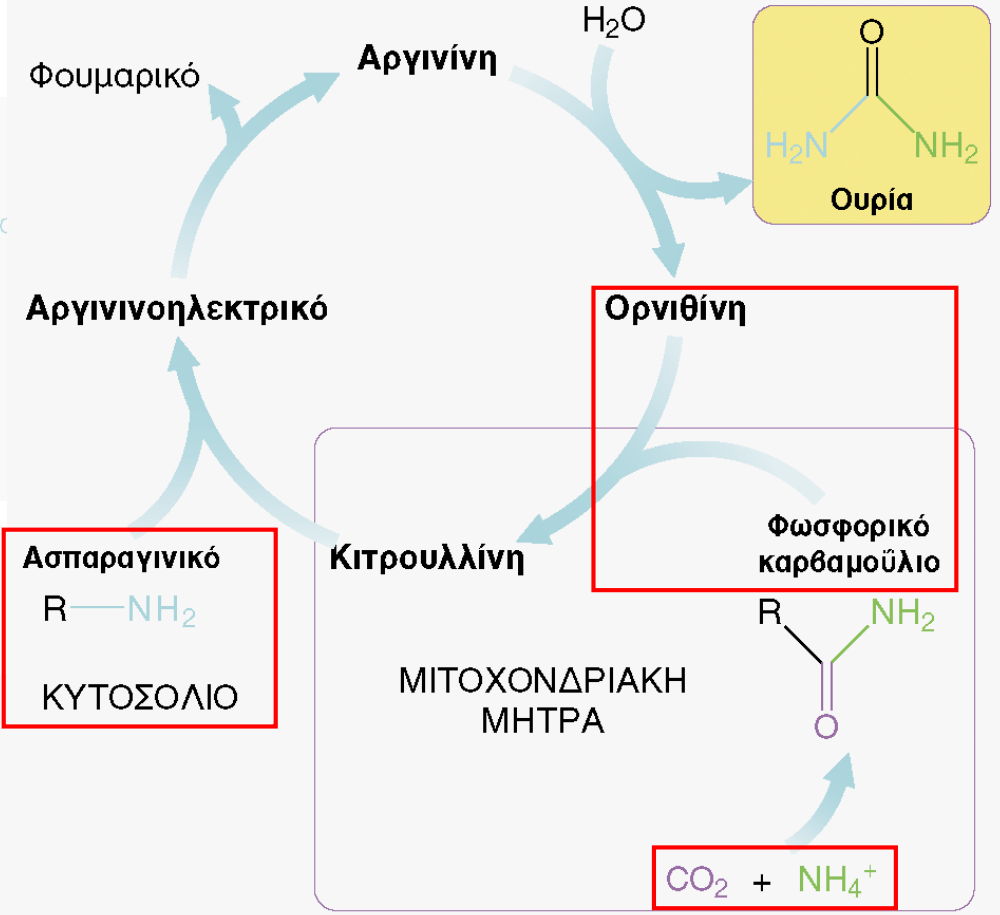
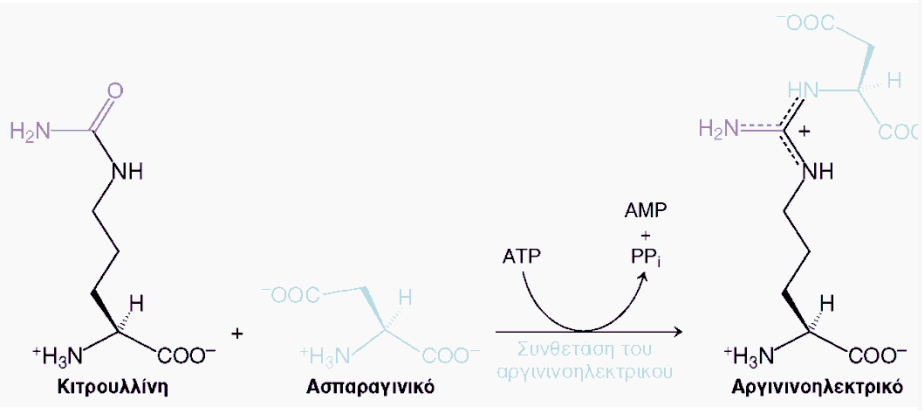
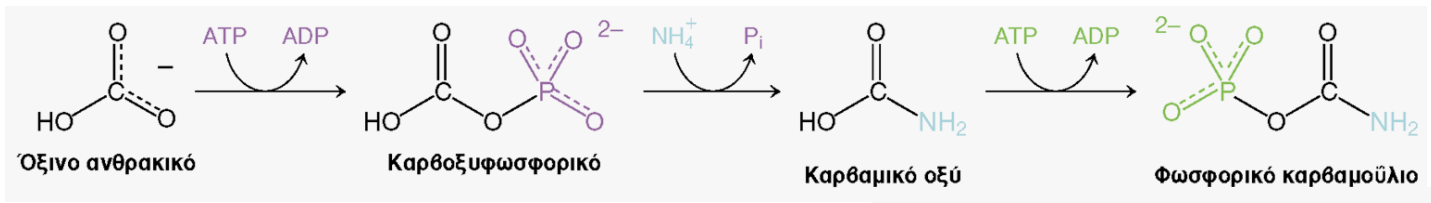
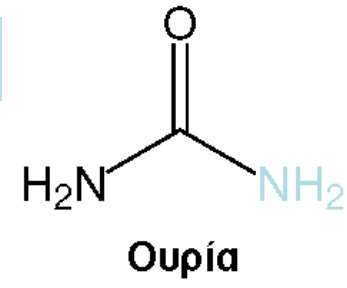


υπάρχει διαμερισματοποίηση (ανατομία) των εργασιών οι μύες δεν διαθέτουν ένζυμα του κύκλου της ουρίας

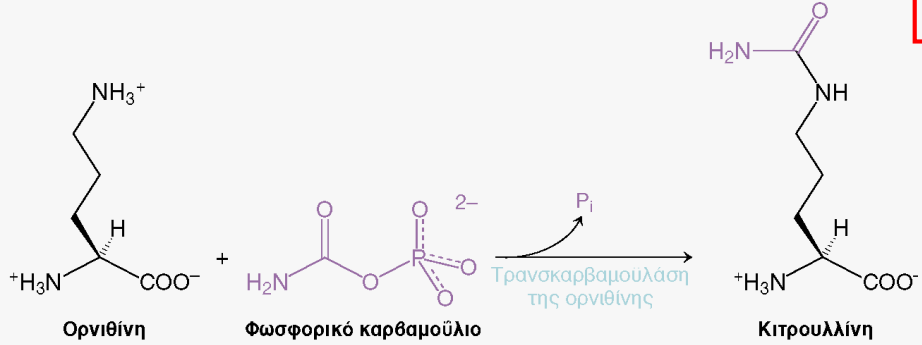
Εικόνα 23.15 Ο κύκλος της αλανίνης. Το γλουταμινικό στους μύς τρανσαμινώνεται προς αλανίνη, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η αλανίνη προσλαμβάνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό για επακόλουθο μεταβολισμό.

Ο κύκλος της ουρίας

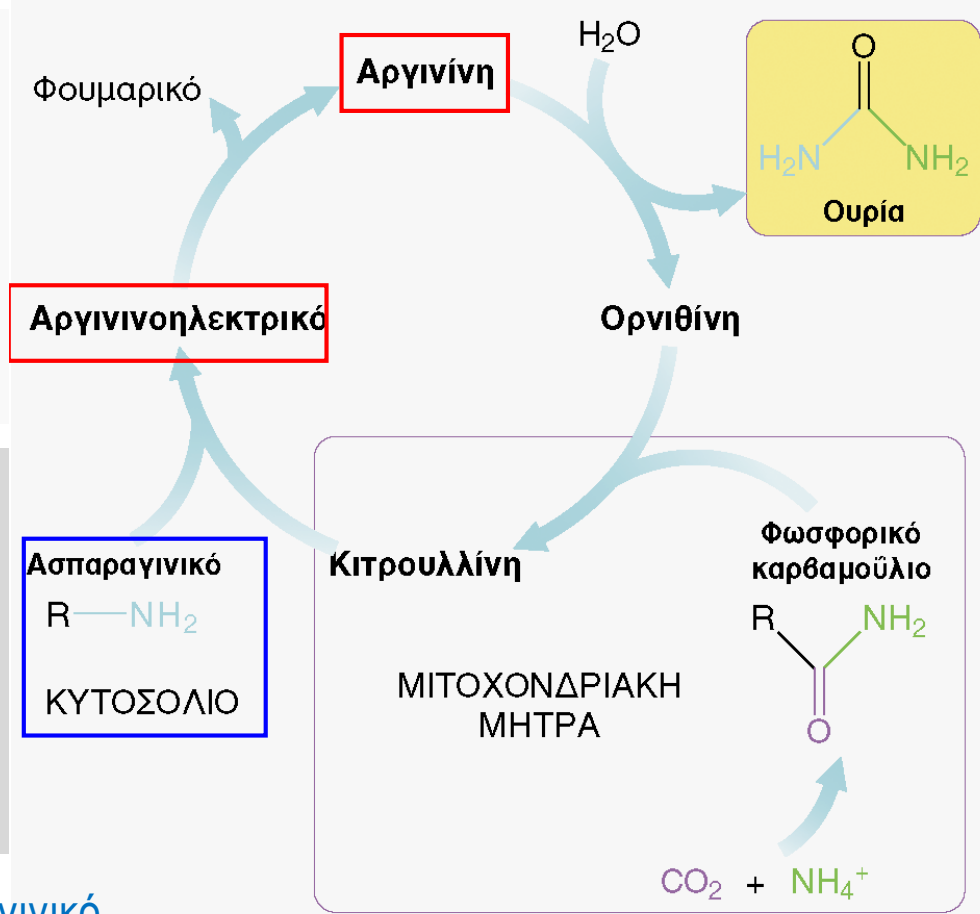
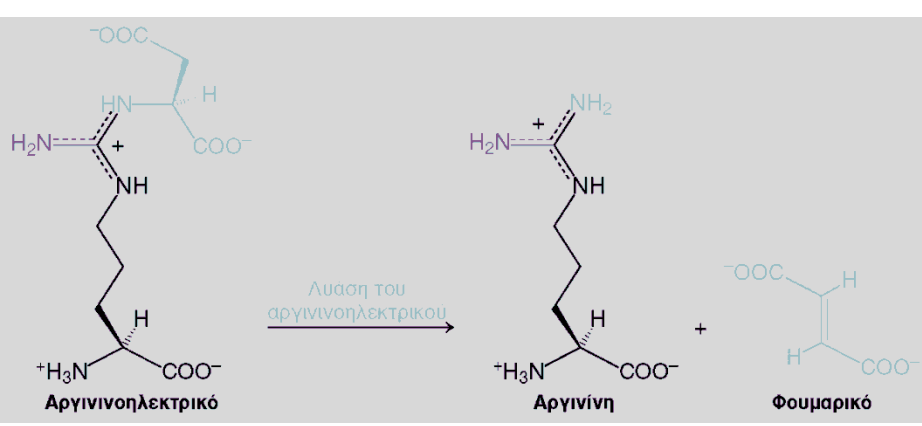
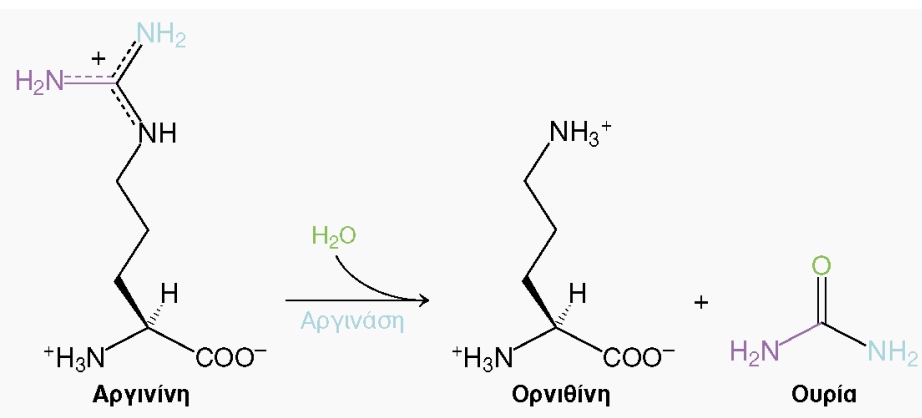
Ξεκινά με την ενσωμάτωση NH_4^+ σε HCO_3^-



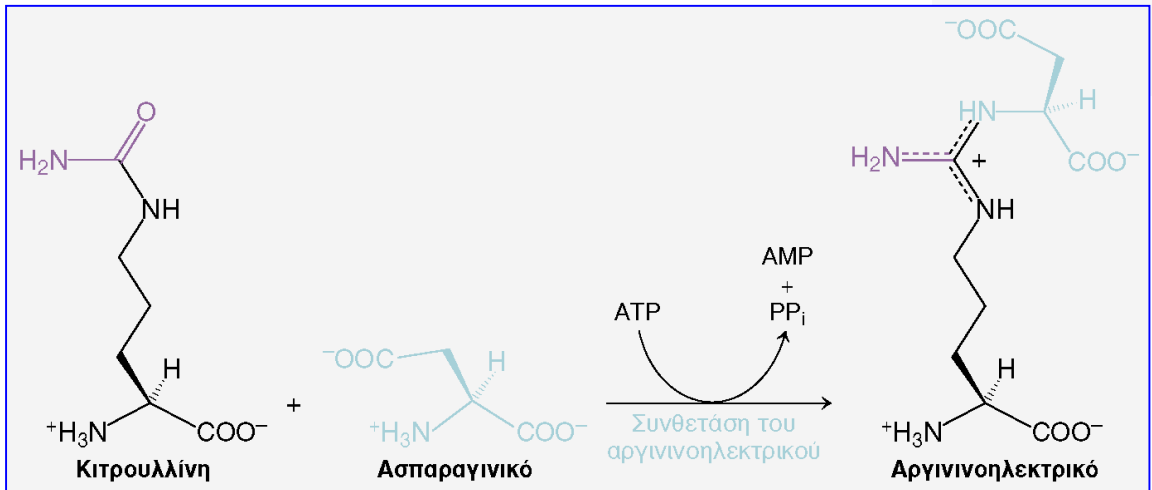
Είναι εμφανές από τα μόρια ATP που καταναλώνονται ότι απαιτείται ενέργεια για την απομάκρυνση του αζώτου



Εικόνα 23.16. Ο κύκλος της ουρίας.

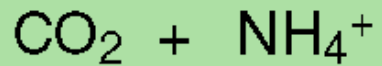


Το **φουμαρικό** θα επιστρέψει με NH₂ σαν **ασπαραγινικό**



Ο κύκλος της ουρίας.

Πολλαπλά βήματα (επιτρέπουν κοινά προϊόντα) συνδέουν σημαντικές διεργασίες στον μεταβολισμό. Ο κύκλος της ουρίας συνδέεται (φουμαρικό) με τον κύκλο του κιτρικού οξέος



Φωσφορικό
καρβαμοΰλιο

Κιτρουλλίνη

Ασπαραγινικό

α-Κετοξύ

α-Αμινοξύ

Μπαίνει στον κύκλο

Ορνιθίνη

Αργινο-
ηλεκτρικό

Οξαλοξικό

Μηλικό

Ουρία

Αργινίνη

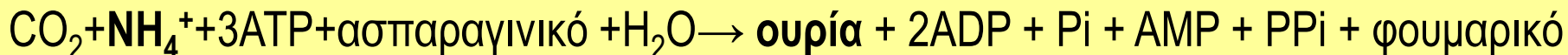
Φουμαρικό

βγαίνει από τον κύκλο

Εικόνα 23.17 Μεταβολική ολοκλήρωση του μεταβολισμού του αζώτου.

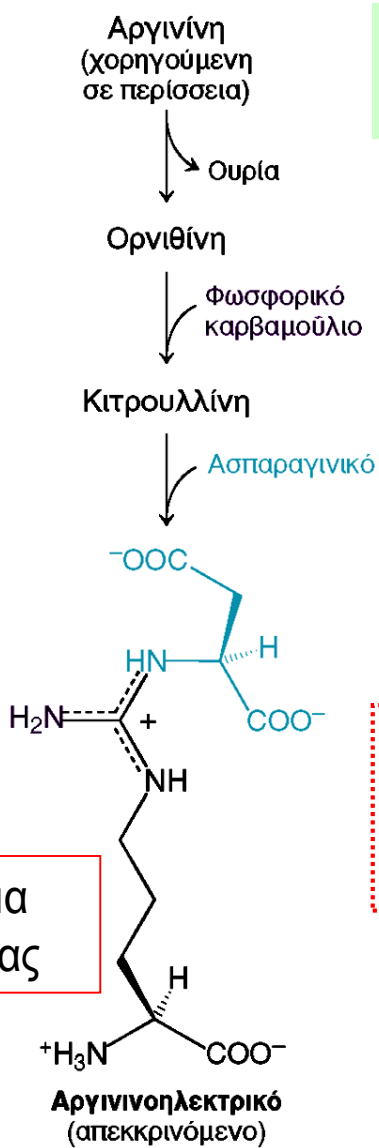
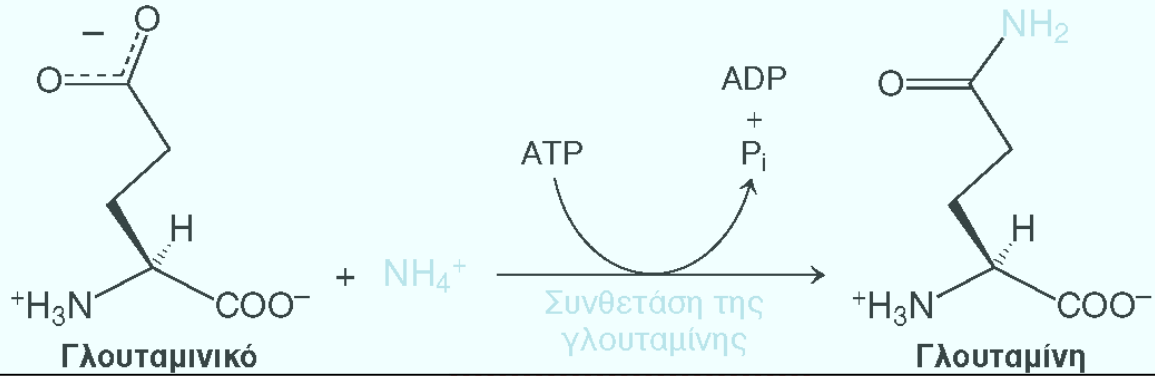
Ο κύκλος της ουρίας, ο κύκλος του κιτρικού οξέος και η τρανσαμίνωση του οξαλοξικού συνδέονται με το φουμαρικό και το ασπαραγινικό.

Στοιχειομετρία της σύνθεσης της ουρίας (το πυροφωσφορικό P_{Pi} υδρολύεται γρήγορα)



Όλες οι βλάβες του κύκλου της ουρίας προκαλούν υπεραμμωναιμία (αυξημένα επίπεδα NH_4^+ στο αίμα)

Γιατί είναι τοξική η αμμωνία; Πιθανή εξήγηση οσμωτικές δράσεις από αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης που οδηγούν σε εγκεφαλικό οίδημα

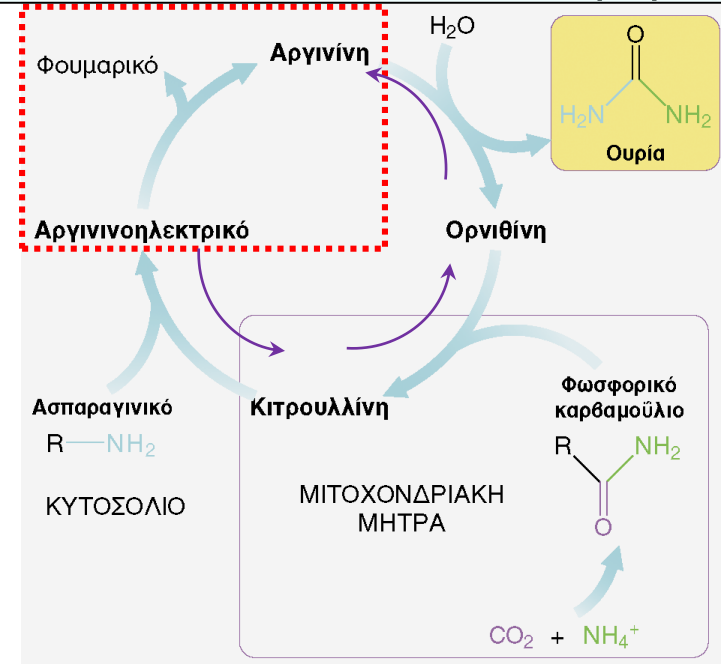


Απώλεια ενέργειας

Περίπτωση βλάβης του κύκλου από έλλειψη της λυάσης της αργινίνης (μη παραγωγή Arg)

Γνωρίζοντας την **βιοχημική πορεία** μπορούμε να χορηγήσουμε το **συστατικό** που λείπει για να λειτουργήσει ο κύκλος

Σε αυτή την περίπτωση δεν δίνουμε λιγότερα αμινοξέα αλλά ένα αμινοξύ με μεγάλη περιεκτικότητα αζώτου



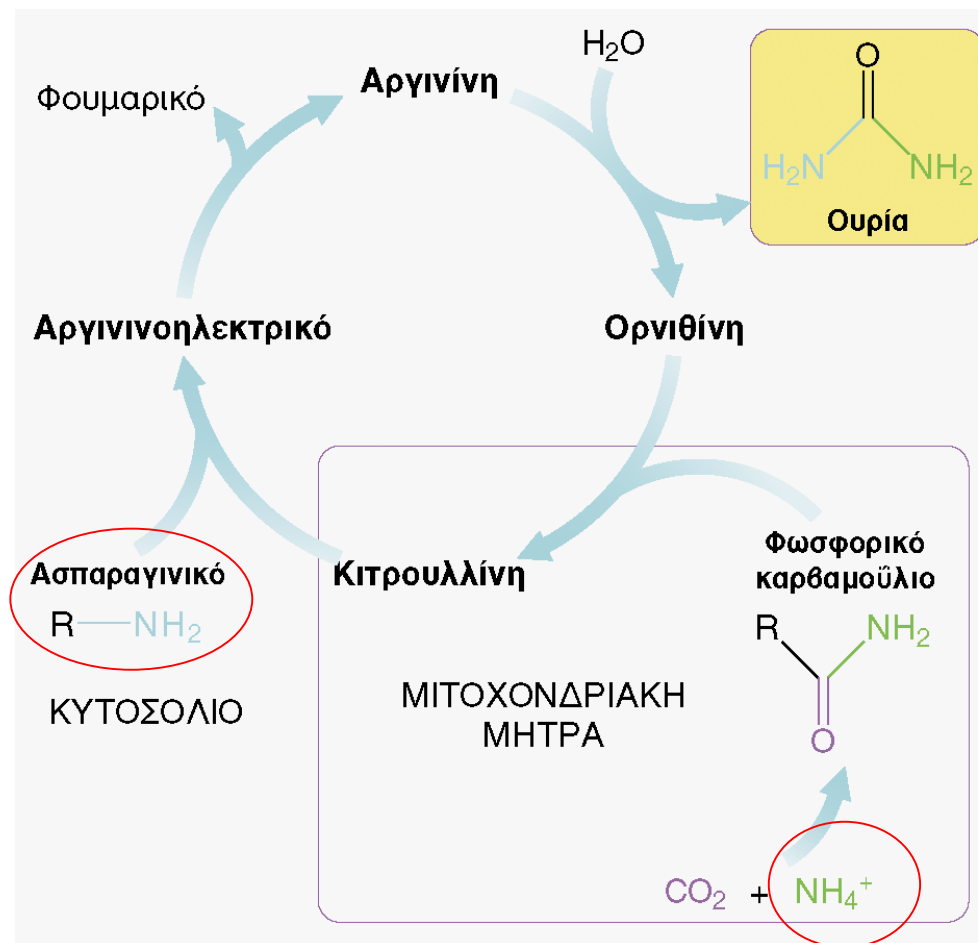
Εικόνα 23.16. Ο κύκλος της ουρίας.

Εικόνα 23.19 Θεραπευτική αγωγή της ανεπάρκειας λυάσης του αργινοηλεκτρικού. Η ανεπάρκεια της λυάσης του αργινοηλεκτρικού μπορεί να παρακαμφθεί με συμπλήρωμα αργινίνης στη διατροφή. Το άζωτο απεκκρίνεται με τη μορφή του αργινοηλεκτρικού.

Βλάβες του κύκλου της ουρίας προκαλούν συνέχεια (αυξημένα επίπεδα NH_4^+ στο αίμα)

Περίπτωση βλάβης του κύκλου από ανεπάρκεια της συνθετάσης του *φωσφορικού καρβαμοϋλίου* η κίτρουλλίνη και το αργινοηλεκτρικό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν πια για την απομάκρυνση του αζώτου συσσώρευση γλυκίνης (μεταφορά αζώτου στο ήπαρ) και γλουταμίνης

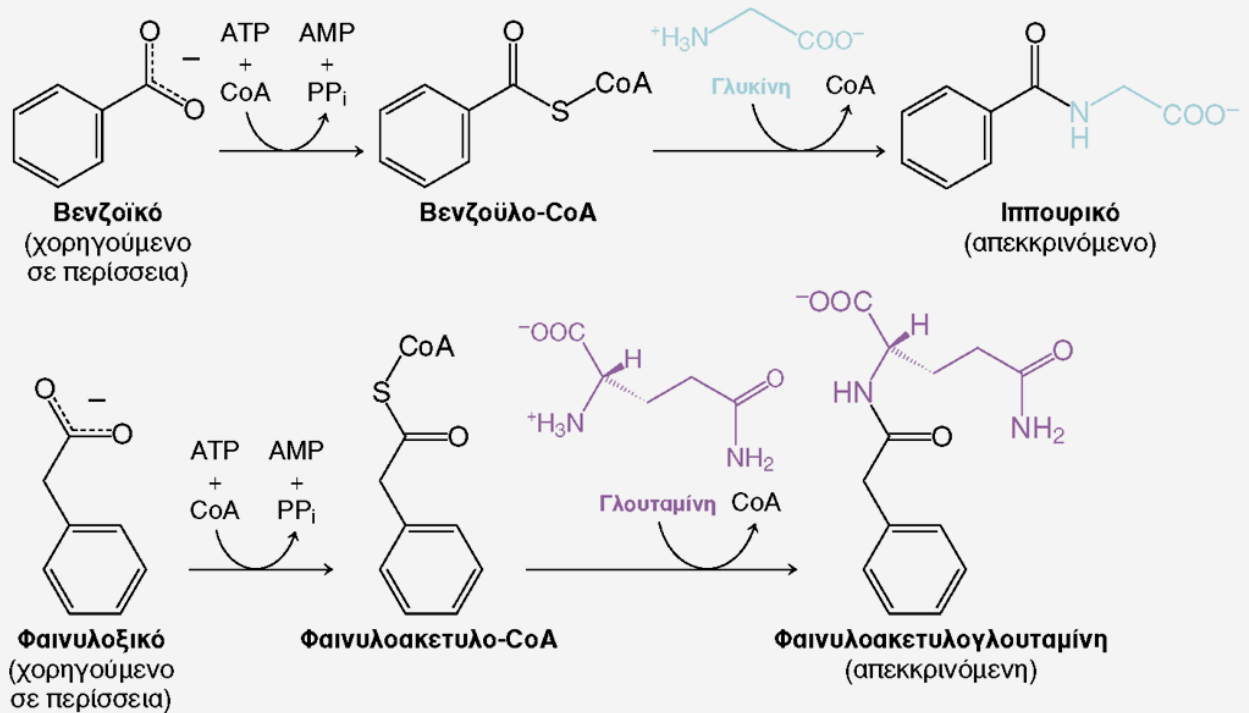
Η γλυκίνη και η γλουταμίνη είναι τα αμινοξέα (οι τρόποι) μεταφοράς του αζώτου στον κύκλο της ουρίας
Είτε σαν NH_4 είτε τελικά σαν ασπαραγινικό



Εικόνα 23.16. Ο κύκλος της ουρίας.

... συνέχεια τρόποι αντιμετώπισης ανεπάρκεια της συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμοϋλίου

Γνωρίζοντας λανθάνουσες βιοχημικές πορείες μπορούμε να χορηγήσουμε συστατικά που τις ενεργοποιούν και να παρακάμψουμε μερικώς μια γενετική ανεπάρκεια



Εικόνα 23.20 Θεραπευτική αγωγή της ανεπάρκειας συνθετάσης του φωσφορικού καρβαμοϋλίου και της τρανσκαρβαμοϋλάσης της ορνιθίνης. Και για τις δύο ανεπάρκειες μπορεί να γίνει αγωγή με συμπλήρωμα βενζοϊκού και φαινυλοξικού στη διατροφή. Το άζωτο απεκκρίνεται με τη μορφή του ιππουρικού και της φαινυλοακετυλογλουταμίνης.

Επιπλέον σε αυτή την περίπτωση μείωση της ποσότητας πρωτεΐνης στην διατροφή

Μειονεκτήματα μεγάλη ποσότητα ενέργειας υπό την μορφή άνθρακα (ιππουρικό και φαιν/μίνη) αποβάλλεται (απεκκρίνεται)

Η ουρία δεν είναι το μόνο μέσο απομάκρυνσης της περίσσειας αζώτου

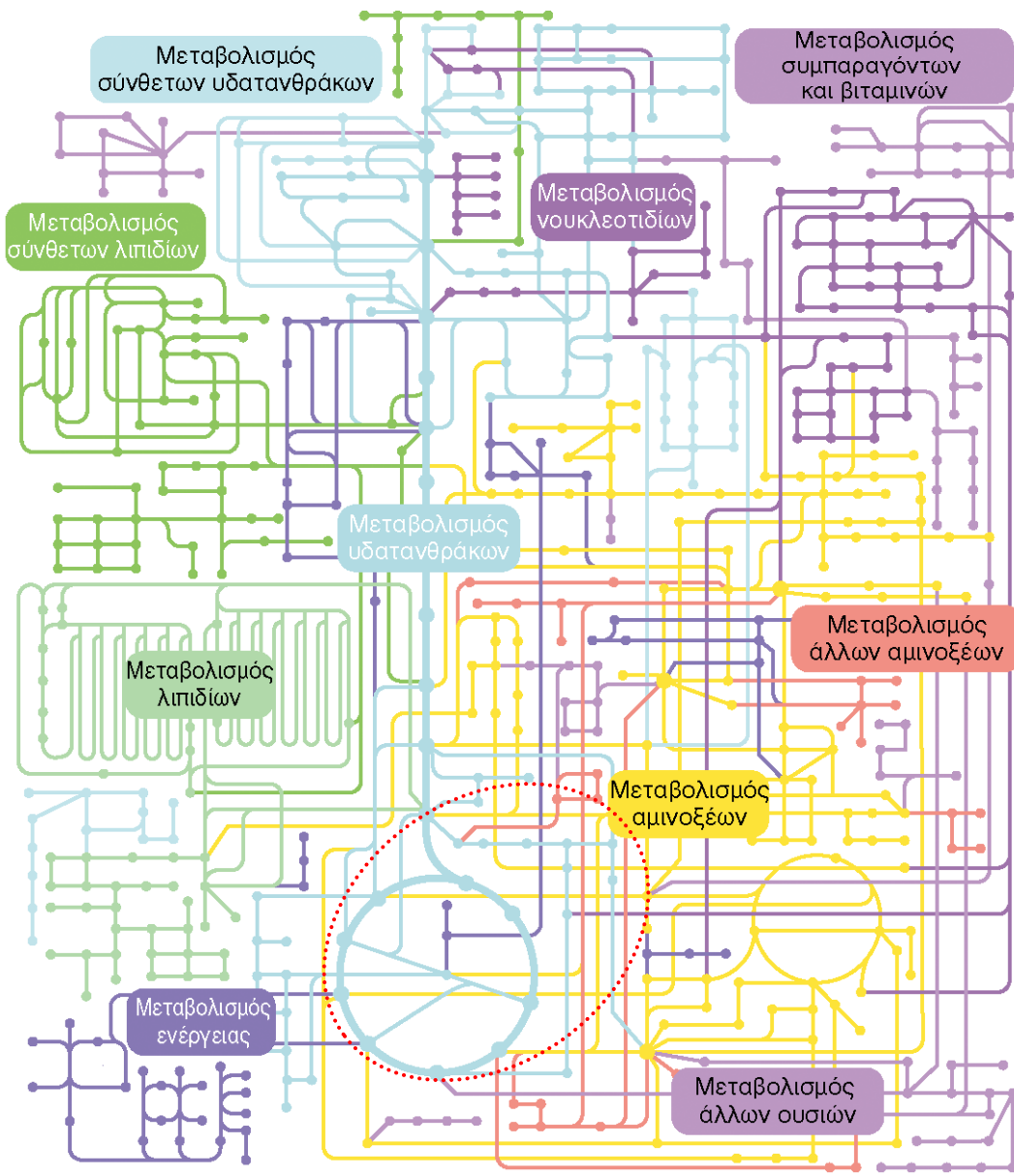
Η αμμωνία είναι πολύ τοξική για τον οργανισμό και γι' αυτό δεν μπορεί να αποτελέσει τη μορφή απέκκρισης της περίσσειας του αζώτου. Στον άνθρωπο και στους άλλους οργανισμούς αποβάλλεται με διάφορους τρόπους. Ανάλογα με το φυσικό περιβάλλον του οργανισμού

1. Στον άνθρωπο και στα χερσαία σπονδυλωτά, η περίσσεια της αμμωνίας αποβάλλεται με τη μορφή ουρίας (ουριοτελικά)
2. Στα υδρόβια ζώα μπορεί να αποβάλλεται σαν αμμωνία (αμμωνιοτελικά). Περίσσεια νερού βοηθάει την αραίωση του NH_4^+ . Οι πνευμονοϊχθείς από αμμωνιοτελικοί γίνονται ουριοτελικοί όταν ζουν έξω από το νερό κατά την διάρκεια ξηρασίας
1. Στα πουλιά και χερσαία ερπετά αποβάλλεται σαν ουρικό οξύ (ουρικοτελικά). Χρειάζονται λίγο νερό για αραίωση αποβαλλόμενου ουρικού

Στις αράχνες, αποβάλλεται σα γουανίνη. Σε πολλά ψάρια, αποβάλλεται σαν τριμεθυλαμινοξείδιο, κ.λπ

Ο σχηματισμός της ουρίας σαν μορφή απέκκρισης της αμμωνίας, έχει τα εξής πλεονεκτήματα.

- δεν είναι τοξική
- είναι υδατοδιαλυτή
- διαχέεται μέσω των βιολογικών μεμβρανών και αποβάλλεται από τα νεφρά
- έχει μεγάλη περιεκτικότητα σε άζωτο
- δεν είναι ούτε όξινη ούτε βασική

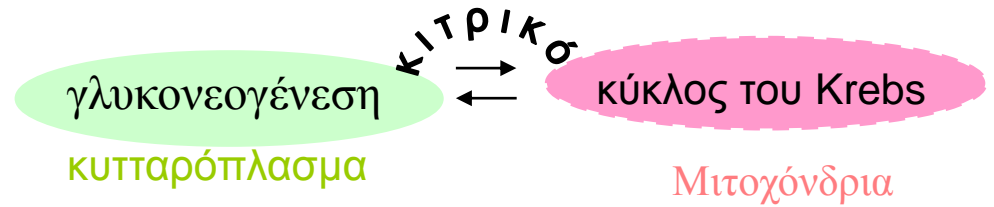


Τα άτομα άνθρακα των **αμινοξέων** εμφανίζονται (χρησιμοποιούνται) ως κύρια **μεταβολικά ενδιάμεσα**

Έχουμε ερευνήσει τις βασικές μεταβολικές πορείες και βρισκόμαστε στον μεταβολισμό των αμινοξέων

Τα άτομα άνθρακα θα χρησιμοποιηθούν στον κύκλο του κιτρικού και στην γλυκονεογένεση

Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ ΤΟΥ ΑΠΟ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ



Κετογενετικά αμινοξέα (λευκίνη & λυσίνη)

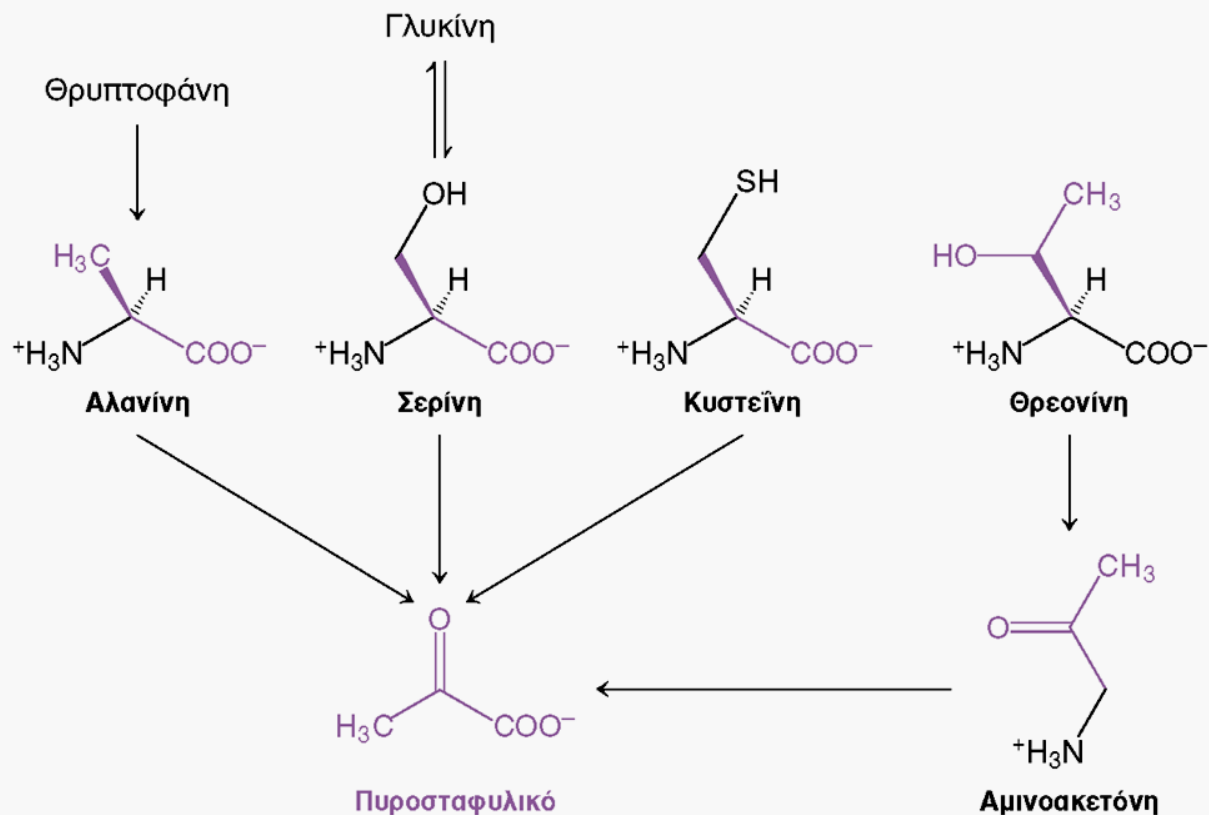
Φανερώνεται ακόμα ένα παράδειγμα της χρησιμότητας των πολλαπλών βημάτων για την είσοδο αντιδρώντων (προϊόντων) σε μια μεταβολική πορεία



Εικόνα 23.21 Μεταβολικές τύχες του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων. Τα γλυκογενετικά αμινοξέα είναι σκιασμένα με κόκκινο και τα κετογενετικά με κίτρινο. Τα περισσότερα αμινοξέα είναι και γλυκογενετικά και κετογενετικά.

Πυροσταφυλικό ως σημείο εισόδου

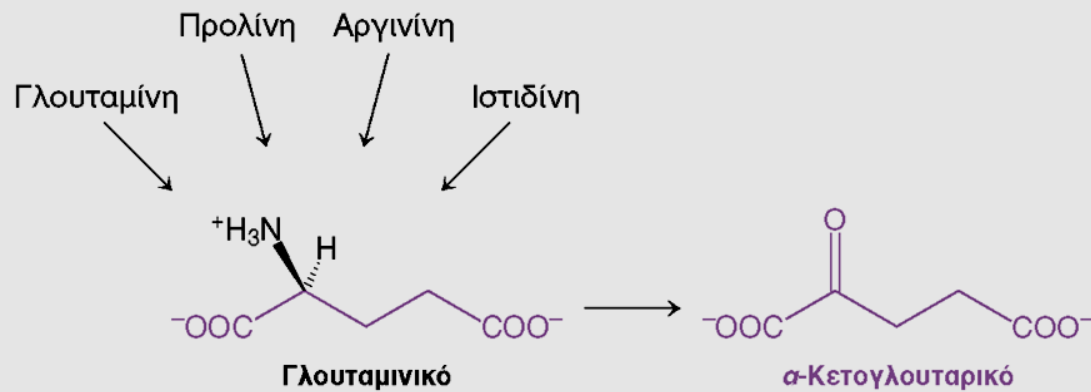
Τα αμινοξέα με **τρία άτομα άνθρακα** επίσης **γλυκίνη** με εισαγωγή υδροξυμεθυλικής ομάδας όπως και τρία άτομα από τον σκελετό της **τρυπτοφάνης**



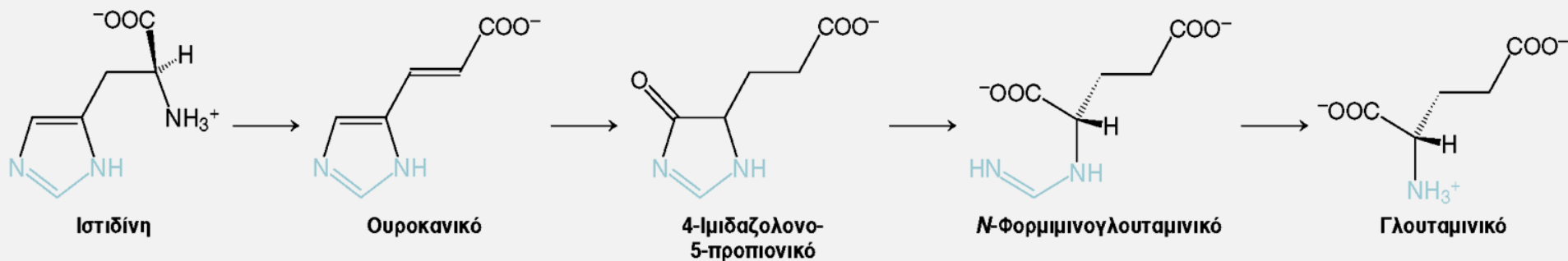
Εικόνα 23.22 Σχηματισμός πυροσταφυλικού από αμινοξέα. Το πυροσταφυλικό είναι το σημείο εισόδου για την αλανίνη, τη σερίνη, την κυστεΐνη, τη γλυκίνη, τη θρεονίνη και τη θρυπτοφάνη.

α -κετογλουταρικό ως σημείο εισόδου

Τα αμινοξέα με **πέντε άτομα άνθρακα** αφού μετατραπούν σε γλουταμινικό και οξειδωθούν προς **α -κετογλουταρικό**

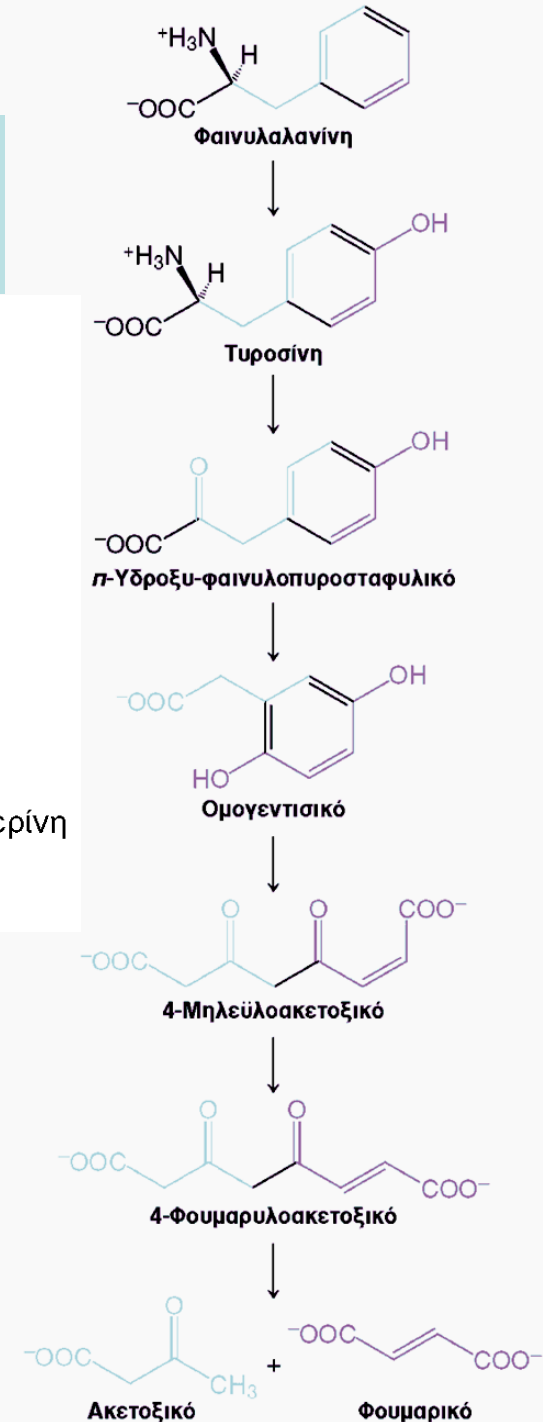
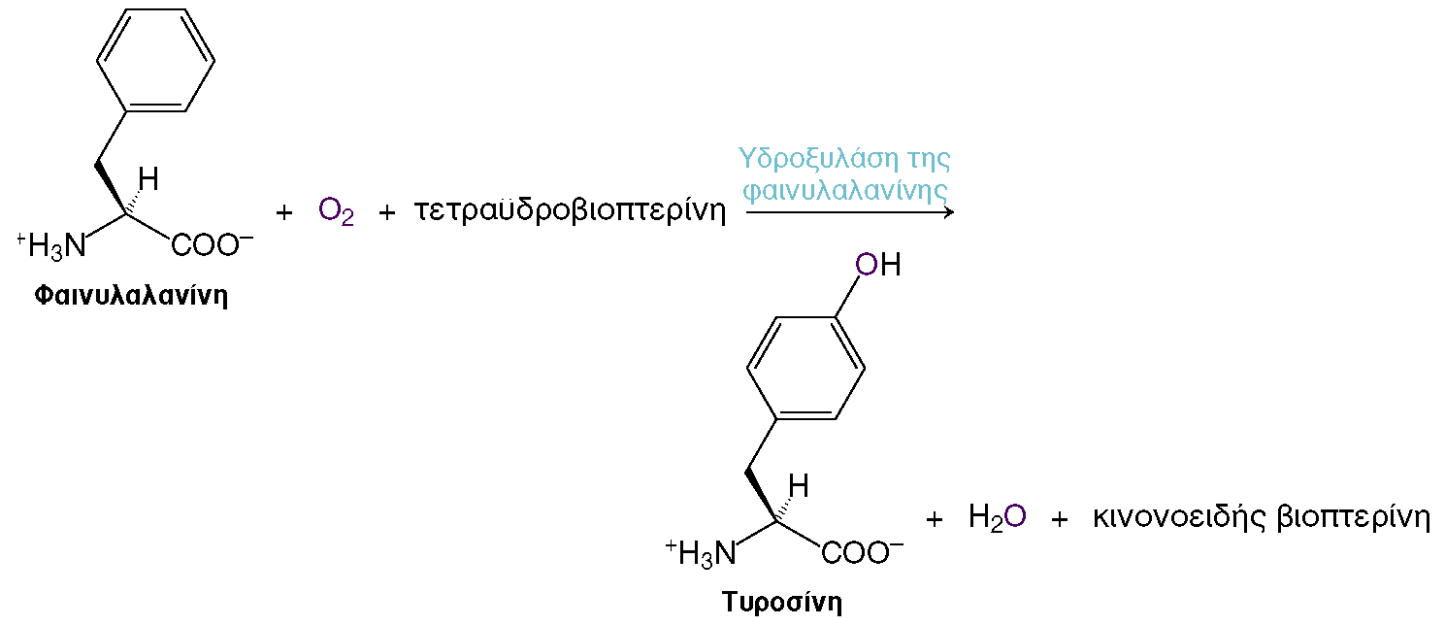


Εικόνα 23.23 Σχηματισμός α -κετογλουταρικού από αμινοξέα. Το α -κετογλουταρικό είναι το σημείο εισόδου αρκετών αμινοξέων με πέντε άτομα άνθρακα, τα οποία μετατρέπονται αρχικά σε γλουταμινικό.



Εικόνα 23.24 Αποικοδόμηση ιστιδίνης. Μετατροπή της ιστιδίνης σε γλουταμινικό.

για την αποικοδόμηση των αρωματικών αμινοξέων απαιτούνται οξυγονάσες

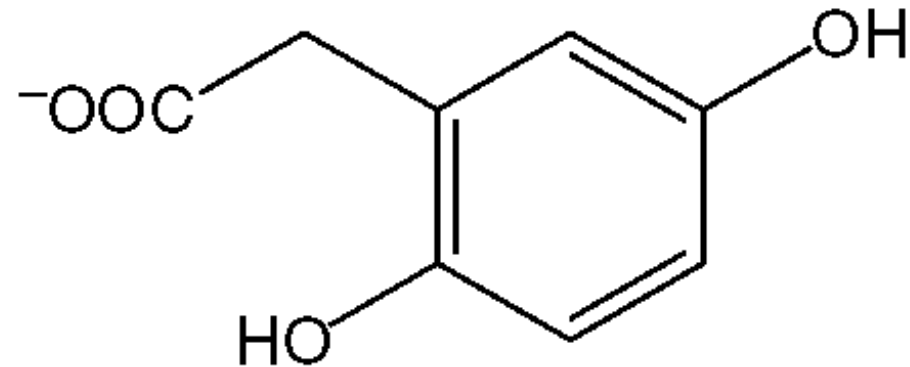


Εικόνα 23.29 Αποικοδόμηση της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης. Η πορεία για τη μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε ακετοξικό και φουμαρικό.

Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού μπορούν να δημιουργήσουν προβλήματα στην αποικοδόμηση των αμινοξέων (και η πρώτη ένδειξη ότι το DNA-γενετικό υλικό, φτιάχνει πρωτεΐνες, 1902)

Οι πρώτες συσχετίσεις μεταξύ βιοχημικών ανεπαρειών και παθολογικών καταστάσεων προήλθαν από σφάλματα στον μεταβολισμό των αμινοξέων

Αλκαπτονουρία έλλειψη ενζύμου αποικοδόμησης βενζολικού δακτυλίου φαιναλάνινης (υπολειπόμενο μεντελικό χαρακτηριστικό)

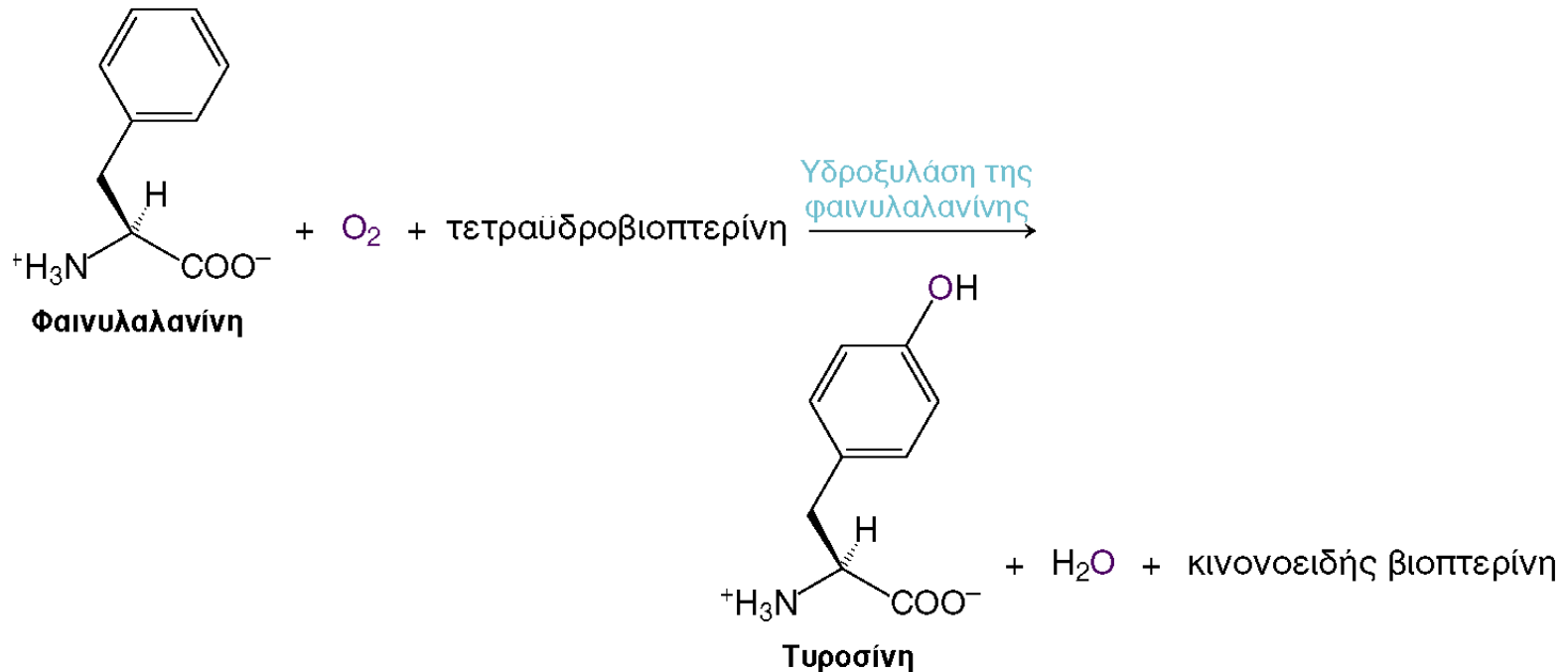


Ομογεντισικό

↓
Αέρας

Πολύ έγχρωμο
πολυμερές

Φαινυλοκετονουρία: ανεπάρκεια ή έλλειψη της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης



Η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται στα υγρά του σώματος διότι δεν μπορεί να μετατραπεί σε τυροσίνη

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με φαινυλοκετονουρία που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία είναι νοητικά καθυστερημένοι (το 1% των ασθενών σε ιδρύματα για νοητικά καθυστερημένα άτομα πάσχουν από φαινυλοκετονουρία)

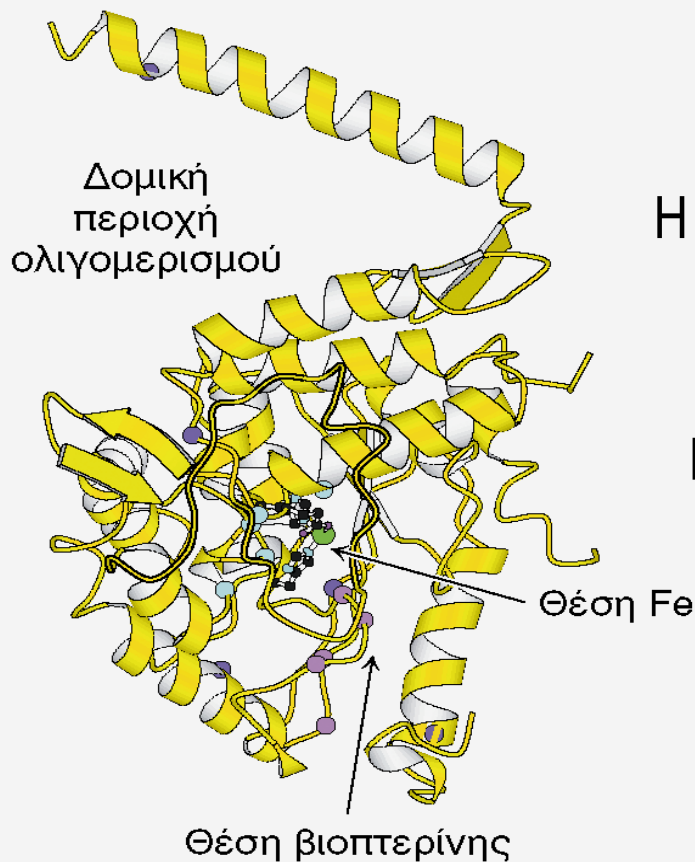
Φαινυλοκετονουρία

Διάγνωση

Η ανίχνευση φαινυλαλανίνης στο αίμα δεν επαρκεί (οι η φυσιολογικές μέσες τιμές στον πληθυσμό αλληλεπικαλύπτονται με αυτές των φορέων)

Ενδοφλέβια χορήγηση φαινυλαλανίνης και μέτρηση της κινητικής του ενζύμου

Οι μεταλλάξεις που είναι σημαντικές έχουν ταυτοποιηθεί και σημειωθεί με ακρίβεια στην πρωτεΐνη. Οι μεταλλάξεις μπορεί να επηρεάζουν το ενεργό κέντρο, αποικοδόμηση (πρωτεόσωμα) κ.τ.λ.



Εικόνα 23.31 Δομή μιας υπομονάδας της υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης. Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικεύουν το ένζυμο αυτό προκαλούν φαινυλοκετονουρία. Περισσότερες από 200 σημειακές μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί στα γονίδια αυτά. Οι θέσεις πέντε μεταλλάξεων που επηρεάζουν το ενεργό κέντρο (μπλε), τη θέση δέσμευσης της βιοπτερίνης (κόκκινο), και άλλες θέσεις της πρωτεΐνης (πορφυρό), δείχνονται ως έγχρωμες σφαίρες.

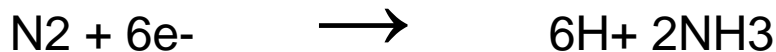
Προγεννητική διάγνωση αφού οι μεταλλάξεις έχουν τακτοποιηθεί

Οι περισσότερες γενετικές ανωμαλίες αντιμετωπίζονται με μείωση πρόσληψης του αμινοξέος που δεν μεταβολίζεται

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ

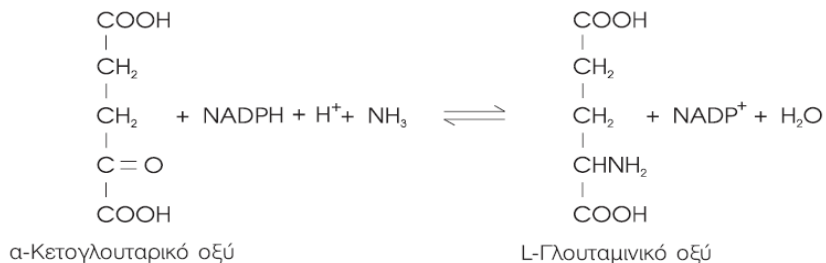
εντός ύλης
εκτός βιβλίου

Αζωτογονάση (Mo-Fe-πρωτεΐνη)

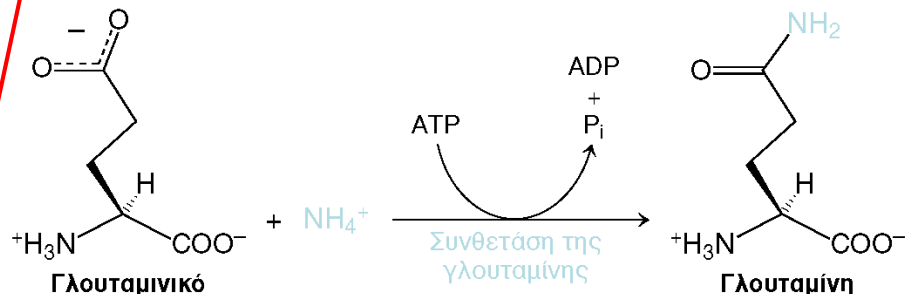


καθήλωση αμμωνίας σε οργανικές ενώσεις

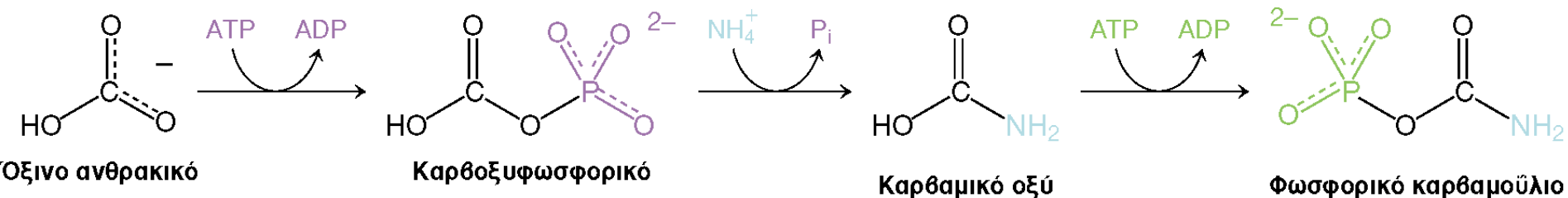
σύνθεση γλουταμινικού οξέος
δεϋδρογονάση γλουταμινικού οξέος



σύνθεση γλουταμίνης



σύνθεση φωσφορικού καρβαμιδίου
συνθετάση του φωσφορικού καρβαμιδίου



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

μη απαραίτητα αμινοξέα

Krebs και γλυκολυτική οδός

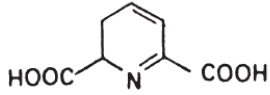
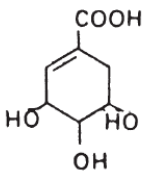
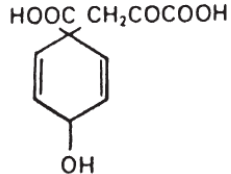
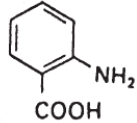
εντός ύλης
εκτός βιβλίου

απαραίτητα αμινοξέα

Πολύπλοκες και πολλές (5 έως 15) αντιδράσεις

Πρόδρομη ένωση	Ενδιάμεσα παράγωγα	Αμινοξύ
Προϊόντα κυκλου Krebs		
α-Κετογλουταρικό οξύ	-	Γλουταμινικό οξύ
α-Κετογλουταρικό οξύ	Γλουταμινικό οξύ	Γλουταμίνη
α-Κετογλουταρικό οξύ	Γλουταμινικό οξύ	Προλίνη
α-Κετογλουταρικό οξύ	Ορνιθίνη	Αργινίνη
Οξαλοξικό οξύ	-	Ασπαραγινικό οξύ
Οξαλοξικό οξύ	Ασπαραγινικό οξύ	Ασπαραγίνη
Προϊόντα γλυκόλυσης		
Πυροσταφυλικό οξύ	-	Αλανίνη
3-Φωσφογλυκερινικό οξύ	3-Φωσφοσερίνη	Σερίνη
3-Φωσφογλυκερινικό οξύ	Σερίνη	Γλυκίνη
3-Φωσφογλυκερινικό οξύ	Σερίνη	Κυστεΐνη
6-Φωσφογλυκόζη	Ριβόζη	Ιστιδίνη
Φαινυλαλανίνη	-	Τυροσίνη

πολλά αμινοξέα συνθέτονται με τις ίδιες αντιδράσεις με τις οποίες καταβολίζονται

Πρόδρομη ένωση	Ενδιάμεσα παράγωγα	Αμινοξύ
Ασπαραγινικό οξύ	HO-CH ₂ -CH ₂ -CHNH ₂ -COOH Ομοσερίνη	Θρεονίνη Ισολευκίνη Μεθειονίνη
Ασπαραγινικό οξύ και Πυροσταφυλικό οξύ	 2,3 διυδροπικολινικό οξύ	Λυσίνη
Πυροσταφυλικό οξύ	(CH ₃) ₂ = CH-CO-COOH α-Κετοϊσοβαλερικό οξύ	Βαλίνη Λευκίνη
Φωσφοενολ-πυροσταφυλικό οξύ + Ερυθρόζη-4-P	 Σικιμικό οξύ	Φαινυλαλανίνη
	 Προφαινικό οξύ	
	 Ανθραυλικό οξύ	Τρυπτοφάνη

Γλουταθειόνη (τριπεπτίδιο)

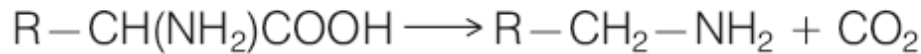
- προστατεύει τα ένζυμα και τα λιπίδια από αυτοοξειδωση
- αποτελεί συστατικό ενός συστήματος μεταφοράς αμινοξέων από το περιβάλλον μέσα στα κύτταρα

γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση



Ο γ-γλουταμυλ-κύκλος, έχει σαν καθαρό αποτέλεσμα τη μεταφορά ενός αμινοξέος μέσα στο κύτταρο με κατανάλωση 2 μορίων ATP

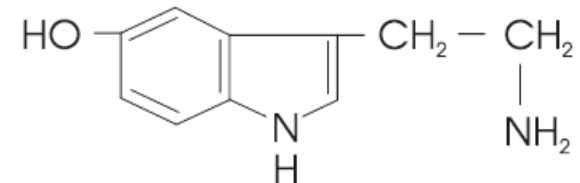
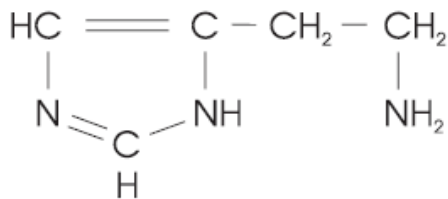
βιογενείς αμίνες



Ισταμίνη - αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, διεγείρει τη ροή γαστρικών εκκρίσεων

Τυραμίνη αποκαρβοξυλίωση της τυροσίνης υπερτασικός παράγοντας

σεροτονίνη ισχυρό αγγειοσυσταλτικό

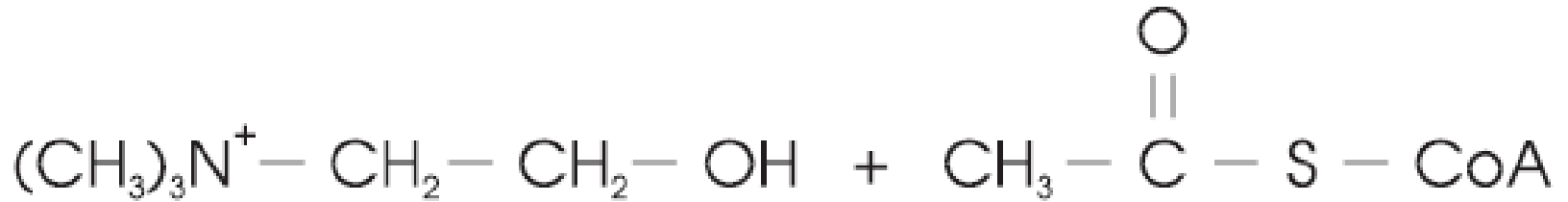


Βιογενείς αμίνες

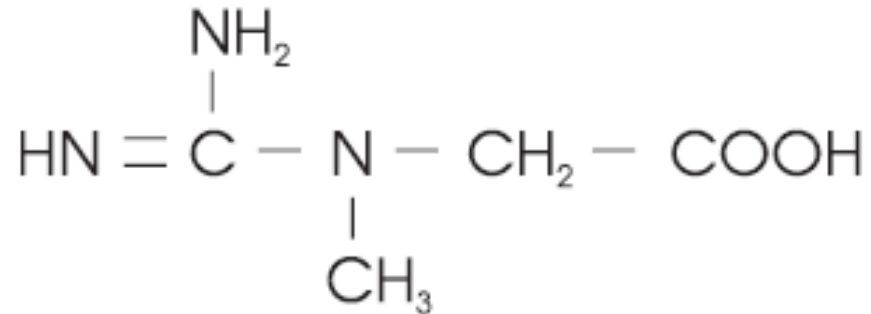
εντός ύλης
εκτός βιβλίου

Χολίνη

διαπερατότητα των μεμβρανών ταχεία δια-μετακίνηση ιόντων Na και K



Κρεατίνη



Το φωσφορυλιωμένο παράγωγο,
φωσφοκρεατίνη, αποτελεί το μηχανισμό άμεσης αναγέννησης του ATP

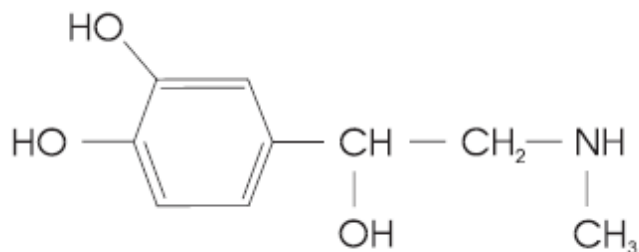


Ορμόνες παράγωγα αμινοξέων

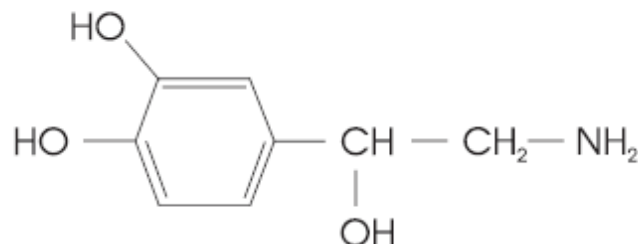
Κατεχολαμίνες

υδροξυλιώση της τυροσίνης στον αρωματικό δακτύλιο σε διυ-δροξυφαινυλαλανίνη (DOPA)

επινεφρίνη ή αδρεναλίνη

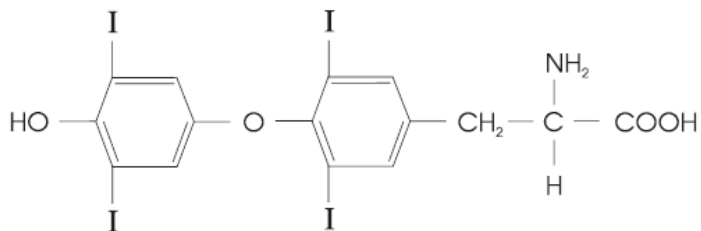


νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη



Θυροξίνη

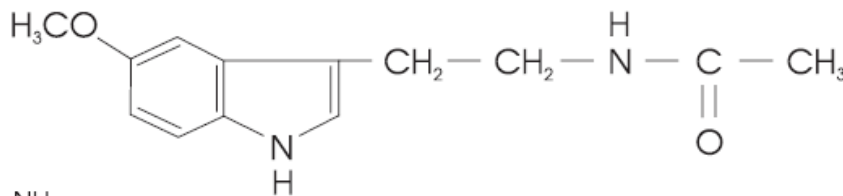
3,3',5'-τριιωδοθυρονίνη
θυροειδής αδέννας



Θυροξίνη

Μελατονίνη

παράγωγο της Τρυπτοφάνης

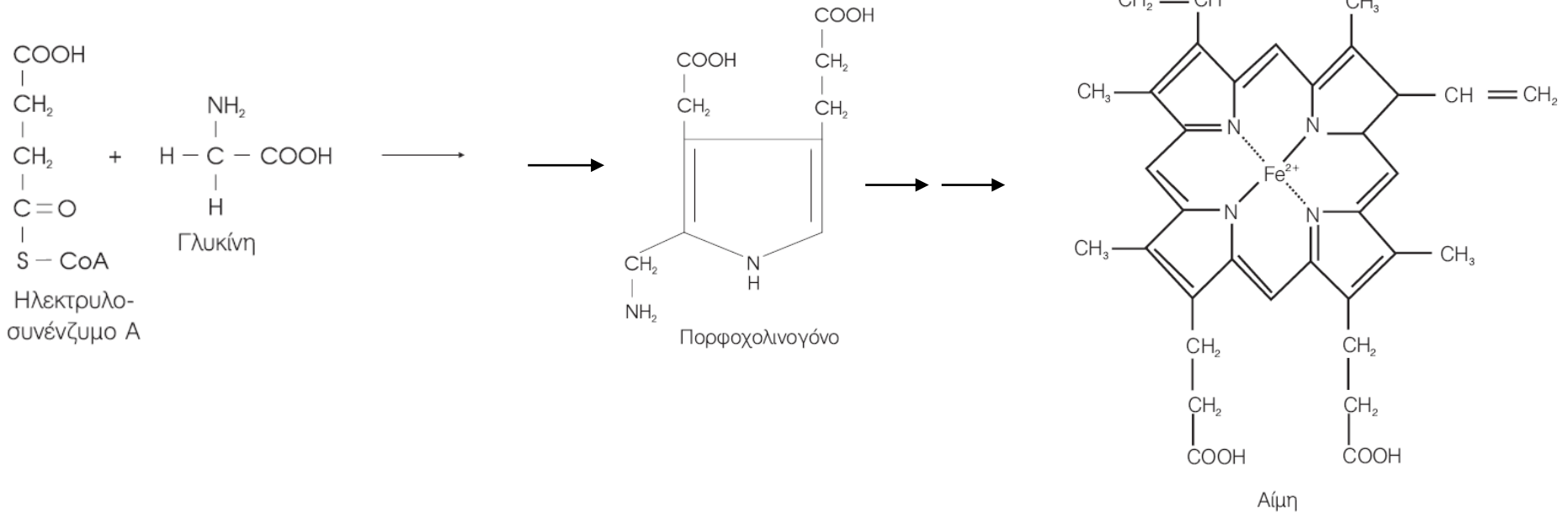


Οξείδιο του αζώτου
(N = O)

θηλαστικά-
χαλάρωση λείων
μυικών ινών,

Πορφυρίνες

- μεταφορά οξυγόνου και ηλεκτρονίων (**Fe**)
- μετατροπή ηλιακής ενέργειας σε χημική (Mg)



Προσθετική ομάδα λειτουργικών πρωτεϊνών
Μυοσφαιρίνη, καταλάσες, υπεροξειδάσες
κυττοχρώματα και στις χλωροφύλλες